



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

**DIE BEEINFLUSSUNG DER EXPERIMENTELLEN
CHRONISCHEN D₃-HYPERVITAMINOSE BEI SCHWEINEN
DURCH EXSTIRPATION DES THYREOIDALEN
C-ZELLENSYSTEMS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Joachim Bathe-Peters
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1977
Journal-Nr. 914



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender des FBR : Prof. Dr. H.-H. Frey
Referent : Prof. Dr. K. Dämmrich
Korreferent : Prof. Dr. K. Bronsch

Tag der Promotion : 12. August 1977

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Schrifttum	2
A. Vitamin D und Kalziumstoffwechsel	2
B. Regulation des Kalziumstoffwechsels durch C-Zellensystem und Epithel- körperchen	4
1. C-Zellensystem	5
2. Epithelkörperchen	11
3. Wechselbeziehungen zwischen Vitamin D ₃ , C-Zellensystem und Epithelkörperchen	17
C. Organveränderungen bei chronischer Hypervitaminose D	19
III. Eigene Untersuchungen	27
A. Material und Methode	27
1. Versuchsanordnung	27
a) Kontrollschweine mit C-Zellensystem	27
b) Kontrollschweine ohne C-Zellensystem	28
c) D ₃ -Hypervitaminose bei Schweinen mit C-Zellensystem	28
d) D ₃ -Hypervitaminose bei Schweinen ohne C-Zellensystem	29
2. Untersuchungsmethoden	29
a) Bestimmung von Kalzium, anorga- nischem Phosphor und alkalischer Phosphatase im Blutserum	29
b) morphologische Untersuchungs- methoden	30

	<u>Seite</u>
3. Untersuchungsergebnisse	31
a) Körpergewichtsentwicklung	31
b) Serumkalzium	31
c) Serumphosphor	32
d) alkalische Serumphosphatase	33
e) metastatische Organverkal- kungen	34
f) Epithelkörperchen	35
g) thyreoidale C-Zellen	36
h) Befunde am Diaphysenquer- schnitt des Os femoris	37
h 1) Kontrollschweine mit und ohne C-Zellensystem	37
h 2) Schweine mit Hyper- vitaminose D ₃	45
h 3) Schweine ohne C-Zellen- system mit Hypervitami- nose D ₃	54
h 4) Zusammenfassung der Befunde	62
i) Befunde am Frontalschnitt durch das Caput femoris	65
i 1) Kontrollschweine mit und ohne C-Zellensystem	65
i 2) Schweine mit Hyper- vitaminose D ₃	74
i 3) Schweine ohne C-Zellen- system mit Hypervitami- nose D ₃	89
i 4) Zusammenfassung der Befunde	108

Seite

IV.	Diskussion	113
V.	Zusammenfassung	128
VI.	Summary	129
VII.	Literaturverzeichnis	130
VIII.	-Abbildungen	152

I. E I N L E I T U N G

Bei der chronischen Hypervitaminose D treten Skelettveränderungen auf, die durch einen periodischen Wechsel zwischen Anbau- und Abbauvorgängen gekennzeichnet sind. Für diese Periodizität werden als Ursachen Fragen der Dosierungshöhe von Vitamin D₂, aber auch Wirkungsdauer bzw. Regulationsstörungen im antagonistischen Prinzip Epithelkörperchen - C-Zellensystem diskutiert. Da insbesondere über die Rolle des C-Zellensystems bei der chronischen Hypervitaminose D sich im Schrifttum nur wenige und teilweise widersprüchliche Angaben finden, wurde versucht, in der vorliegenden Arbeit dieser Frage nachzugehen.

Bei Schweinen wurde das thyreoidale C-Zellensystem durch Thyreoidektomie extirpiert, Thyroxin substituiert und danach durch tägliche Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D₂ pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum bis zu 91 Tagen eine chronische Hypervitaminose D erzeugt. Dabei erstreckten sich die Untersuchungen vor allem auf die Skelettveränderungen; aber auch das Verhalten von Serumkalzium, -phosphor und der alkalischen Serumphosphatase, das Auftreten metastatischer Organverkalkungen sowie die Feststellung des Funktionszustandes der Epithelkörperchen wurden in die Untersuchung einbezogen.

II. S C H R I F T T U M

A. VITAMIN D UND KALZIUMSTOFFWECHSEL

Die Wirkung von Vitamin D auf den Kalziumstoffwechsel beruht in erster Linie auf seiner Metabolisierung zu 25-Hydroxycholecalciferol (25 HCC) in der Leber (BLUNT et al., 1968) und zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25 DHCC) in der Niere (FRASER u. KODICEK, 1970).

25 HCC bewirkt einen Abbau von Knochenmineral aus dem Skelettsystem (TRUMMEL et al., 1969; RAISZ u. TRUMMEL, 1971), der der ossären Kalziummobilisierung des Parathormons vergleichbar ist (TRUMMEL et al., 1969). Werden 25 HCC und Parathormon gemeinsam verabfolgt, so ergänzen sie sich in ihrer Wirkung synergistisch (RAISZ u. TRUMMEL, 1971; WEISBRODE et al., 1974).

Weiterhin sollen an der Knochenresorption 21,25 DHCC (COUSINS u. DE LUCA, 1972) und 1,25 DHCC (BEKEMEIER u. PFENNIGSDORF, 1974) beteiligt sein.

Das in der Niere durch Hydroxylierung des 25 HCC gebildete 1,25 DHCC (FRASER u. KODICEK, 1970; LAWSON et al., 1971) verursacht in der Darmmukoszelle die Synthese eines kalziumbindenden Proteins, das für den intrazellulären Transport des Kalziums verantwortlich ist (WASSERMAN u. TAYLOR, 1968; WASSERMAN et al., 1968; WOLF u. DEL SOLAR, 1969; DRESCHER u. DE LUCA, 1971 a und b; EMTAGE et al., 1973; KODICEK, 1974). Andererseits entfaltet Vitamin D seine Wirkung auf den Bürstensaum von intestinalen Schleimhautzellen, indem es eine dort befindliche Membranadenosintriphosphatase für den energieverzehrenden aktiven

Transport von ionisiertem Kalzium aus dem Darmlumen in das Zellinnere stimuliert (MARTIN et al., 1969; MELANCON u. DE LUCA, 1970). Weitere Wirkungen des antirachitisch wirkenden Vitamins sind eine Erhöhung der Permeabilität von Darmwand (WASSERMAN u. KALLFELZ, 1962; HARRISON u. HARRISON, 1960/65) und Mitochondrienmembran (ENGSTROM u. DE LUCA, 1964; WOLF u. DEL SOLAR, 1969) für ionisiertes Kalzium sowie eine intestinale Senkung des pH-Wertes, die nach FRIEDMAN (1936) auf eine Änderung der Bakterienflora zurückzuführen ist. Durch Verschiebung des pH-Wertes wird eine stärkere Ionisation des Kalziums erzielt und die Penetrationsfähigkeit für Kalzium entschieden verbessert.

In Abhängigkeit von der Kalziumresorption soll nach HARRISON u. HARRISON (1961) Vitamin D die enterale Aufnahme von anorganischem Phosphat steigern.

Die renalen Wirkungen des Vitamin D werden in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Während BERNSTEIN et al. (1963) eine direkte Beeinflussung der Nierenfunktion durch Calciferol ablehnt, berichtet DENT (1954) über eine Hemmung, GRAN (1960) dagegen über eine Steigerung der tubulären Rückresorption für Kalzium. Nach GEKLE et al. (1969) übt Vitamin D auf die Niere eine direkte, unabhängig von den Nebenschilddrüsen verlaufende Erhöhung der tubulären Phosphatrückresorption mit entsprechendem Anstieg des Phosphates im Blutserum aus.

Aus diesen Angaben geht hervor, daß für die Ausbildung einer hyperkalzämischen Stoffwechsellage mit ihren Folgen im wesentlichen die Vitamin D-Wirkungen an Darm und Knochen in Betracht kommen.

Diese sind:

1. Senkung des intestinalen pH-Wertes mit daraus folgender Erhöhung der Ionisation für Kalzium, verbunden mit einem Anstieg der Penetrationsfähigkeit für dieses Mineral.
2. Steigerung der Membranpermeabilität für ionisiertes Kalzium.
3. Stimulierung einer Membranadenosintriphosphatase für die Aufnahme des Kalzium in die Mukosazelle.
4. Synthese eines kalziumbindenden Proteins für den Transfer von der Darmschleimhautzelle in den extrazellulären Raum.
5. Ossäre Kalziummobilisierung durch eine direkte Wirkung der Vitamin D₃-Metaboliten 25 HCC, 21,25 DHCC und 1,25 DHCC. Eine erhebliche Verstärkung der Knochenresorption wird durch einen gemeinsamen synergistischen Angriff von 25 HCC und Parathormon an der Knochenzelle erzielt.

B. REGULATION DES KALZIUMSTOFFWECHSELS DURCH C-ZELLEN-SYSTEM UND EPITHELKÖRPERCHEN

Die Kalziumhomöostase wird von zwei endokrinen Organen branchialer Herkunft, den Epithelkörperchen und C-Zellen, gewährleistet. Dabei wirken Parathyreoideae und C-Zellen als Antagonisten. Die Sekretion von Parathormon oder Calcitonin (Thyreocalcitonin) wird durch den aktuellen Serumkalziumspiegel bestimmt. Parathormon erhöht den Plasmakalziumspiegel und senkt den Phosphatspiegel, Calcitonin erniedrigt den Kalzium- und Phosphatgehalt des Blutes.

1. C-Zellensystem

a) Morphologie des C-Zellensystems

Das C-Zellensystem der Mammalia stammt von den Ultimobranchialkörpern ab, die bei den Reptiliomorpha als selbständige Organe bestehen (COPP, 1969), bei den Säugetieren dagegen sind die C-Zellen in der Schilddrüse lokalisiert. Extrathyreoidale C-Zellen werden in den Parathyreoideae bei Kaninchen, Katzen (CARVALHEIRA u. PEARSE, 1967 a; KAMEDA, 1971 a), Schafen (COPP u. HENZE, 1964; CARE u. KEYNES, 1965), Menschen (GALANTE et al., 1968) und Hunden (CARVALHEIRA u. PEARSE, 1967 a; KAMEDA, 1971 b), im Thymus bei Katzen (KAMEDA, 1971 a), Hunden (KAMEDA, 1971 b) und Menschen (GALANTE et al., 1968) sowie im Bereich des Ductus thyreoglossus bei Kaninchen (CARVALHEIRA u. PEARSE, 1967 a) nachgewiesen.

Immunfluoreszierende Tests (BUSSOLATI u. PEARSE, 1967) und Messungen der thyreoidalen Calcitoninsekretion bei Perfusion der Schilddrüse mit hyperkalzämischem Blut oder Verschiebungen der Blutkalziumkonzentrationen (CARE, 1965; CARE et al., 1965; CARE et al., 1966; CARE, 1967; CARE et al., 1968 a und b; COOPER et al., 1971; WEST et al., 1973) haben gezeigt, daß beim Schwein Calcitonin in der Thyreoidea gebildet wird. CARE et al. (1965) und COOPER et al. (1971) sind der Meinung, daß die Schilddrüse des Schweines die bedeutendste, wenn nicht die alleinige (COOPER et al., 1971) Bildungsstätte des Calcitonins ist. Demgegenüber konnte von KAPLAN et al. (1969) beim Schwein ein dem Calcitonin, in bezug auf biologischen Versuch und Radioimmunoassay, gleichender Wirkstoff aus den Nebennieren isoliert werden.

Immunzytochemische Untersuchungen am Schwein von DE GRANDI et al. (1971) mit Cytochrom-C-markierten Antikörpern gegen Calcitonin ließen die Lage des Hormons in den zytoplasmatischen Granula von C-Zellen erkennen. Die Granula scheinen hier eine Stapel- und Speicherfunktion für das Hormon zu erfüllen, um es bei hyperkalzämischer Stoffwechsellaage, zwecks Senkung des Kalziumspiegels, freizusetzen. Die Kalziumkonzentration im Serum bestimmt den Gehalt der sekretorischen Granula in den C-Zellen (LIETZ, 1970). Es besteht Proportionalität zwischen zunehmender Entgranulierung und steigender thyreoidaler Calcitoninfreisetzung (LIETZ et al., 1969).

Die Lokalisation und Anzahl sowie das Verteilungsmuster der C-Zellen innerhalb der Schilddrüse variiert speziesabhängig. Beim Schwein (YOUNG et al., 1968) und beim Menschen (KRACHT et al., 1969; LIETZ u. ZIPPEL, 1969; ROEDIGER, 1973) sind sie in bezug auf die Masse der Thyreoidea nicht so zahlreich zu finden wie bei der Ratte (LIETZ u. ZIPPEL, 1969), beim Hund (SAITO et al., 1971; ROEDIGER, 1973), bei Katze und Schaf (SAITO et al., 1971).

Beim Schwein, Rind, Katze, Hund und Schaf liegen die C-Zellen in der gesamten Schilddrüse verstreut. Bei Maus, Ratte und Meerschwein dagegen befinden sie sich in den zentral gelegenen Bereichen beider Schilddrüsenlappen (KRACHT et al., 1969; LIETZ u. ZIPPEL, 1969). Beim Schwein treten die calcitoninbildenden Epithelien, die gegenüber anderen Tierarten eine überwiegend langgezogene Form mit vom Zellkörper ausstrahlenden zytoplasmatischen Fortsätzen zeigen (CARVALHEIRA u. PEARSE, 1967; YOUNG et al., 1968; DE GRANDI et al., 1971; SAITO et al., 1971), einzeln

(YOUNG et al., 1968; SAITO et al., 1971), oder in Gruppen zu zweit oder dritt auf (YOUNG et al., 1968). Über die follikuläre Anordnung dieser Zellen liegen unterschiedliche Aussagen vor. Sie werden beim Schwein von YOUNG et al. (1968) in intrafollikulärer, von BUSSOLATI u. PEARSE (1967) in überwiegend epifollikulärer, von CARVALHEIRA u. PEARSE (1967) in zu gleichen Teilen auftretender intra-, epi- und parafollikulärer und von SAITO et al. (1971) in intra- bzw. interfollikulärer Position beschrieben.

b) Funktion des C-Zellensystems

Die Hauptangriffspunkte des Thyreocalcitonins sind Niere, Darm und Skelettsystem.

Der Einfluß des Calcitonins bewirkt an der Niere ein Anwachsen der Phosphat- und Kalziumausscheidung mit dem Urin. Die phosphaturischen Wirkungen des Hormons sind an Schwein (RUSSELL u. FLEISCH, 1967), Mensch (ARDAILLOU et al., 1967), Kaninchen (SALAKO et al., 1971), Schaf (BARLET, 1972), Kuh (BARLET et al., 1971) und Ratten (KENNY u. HEISKELL, 1965; ROBINSON et al., 1966; MILHAUD u. MOUKHTAR, 1966; ALDRED et al., 1970 a u. b; SORENSEN u. HINDBERG, 1972; WILLIAMS et al., 1972) beobachtet worden.

Ein Anwachsen der Kalziurie nach Calcitoninapplikation wird beim Menschen (PAILLARD et al., 1972) und beim parathyreoidektomierten Hund (PAK et al., 1970) beschrieben.

Die Wirkung dieses Hormones auf die renale Ausscheidung von Kalzium wird von ARDAILLOU (1975) durch Hemmung der tubulären Rückresorption von Kalzium erklärt und erfolgt durch einen direkten renalen

Angriff, unabhängig vom Parathormon.

Die Kalziumabsorption im Darm wird nach CRAMER et al. (1969) nicht durch Calcitonin beeinflusst, nach SWAMINATHAN u. CARE (1973) und SWAMINATHAN et al. (1974) jedoch, die Versuche an parathyreoidektomierten und "intakten" Schweinen durchführten, unterstützt. RASMUSSEN et al. (1972) erklären die Reduzierung der enteralen Kalziumresorption durch eine Hemmung der 1,25 DHCC-Synthese aus 25 HCC in den Nierentubuli durch das Hormon der parafollikulären Zellen, wodurch die Bildung eines kalziumbindenden Proteins in den Dünndarmepithelien wegfällt.

Die Wirkung des Calcitonins auf das Skelettsystem ist vielfältig. Ein Hauptangriffspunkt ist die Hemmung der Resorption von Knochengewebe durch Verminderung der Zahl und Aktivität (LUCHT, 1973) von Osteoklasten in vivo und in vitro (FISCHER, 1971), während die Osteoblasten eine schneller ablaufende Ausdifferenzierung von ihren Vorstufen zu Osteoblasten, eine numerische Vermehrung und eine gesteigerte Zellfunktion zeigen (ZICHNER, 1972). Nach FISCHER (1971) gibt es keinen Beweis für eine aktive Neubildung von Knochengewebe durch Thyreocalcitonin.

Das Hormon der C-Zellen stimuliert in vitro die Kalziumabsorption aus dem Medium in die Knochenzelle (HARELL et al., 1973) bzw. ermöglicht erst eine Kalziumaufnahme (BINDERMAN u. HARELL, 1971). Einer Theorie nach WELLS und LLOYD (1968) zufolge soll Calcitonin Enzyme hemmen, die die Knochenresorption auslösen. Das Hormon soll das Enzym Phosphodiesterase aktivieren, das für die Umwandlung des zyklischen 3',5'-Adenosinmonophosphates (c-AMP) in das inaktive

5'-AMP verantwortlich lag. Dies reduziert die Synthese und Freisetzung von lysosomalen Enzymen, die die Kalkabsorption fördern.

Das Hormon vermindert das Übergewicht von Knochenresorption zur Knochenapposition (DIPPE, 1972), so daß bei längerer Abkammerhaltung eine zunehmende Verfestigung des Knochenstrukturs in den Metakarpen bei Ratten (FOSTER et al., 1966; KACHWALITZ, 1966), eine ausschlaggebige Entwicklungsbeschleunigung der Extremitätenknorpel und eine Verstärkung der Wirbelkörperknorpel (KACHWALITZ, 1966) sowie schwerere Knochen (DIPPE, 1972) gegenüber Kontrolltieren resultieren.

Weiterhin vermindert Calcitonin die Synthese und oder Freisetzung eines spezifischen Kollagenase, die nicht lysosomaler Herkunft ist (BETHUNE, 1972), so daß der Kollagenabbau blockiert wird.

3. T-Zellenstatus und unverschiebte T-Zell-Auslage

Die Bindung der Kalziumkonzentration im Serum korreliert mit thyreotoxischer T-Zell-Auslagerung proportional (DIPPE et al., 1971). Dieser wird von T-Zellensystem bei Hyperthyreose erhöht. Elektronenmikroskopisch ist der charakteristische Plasmamembranstatus der T-Zellen durch dysmetrische, unregelmäßige Membranen mit partieller Integritätsverlust der Membran durch ein fast leeres, helles Cytoplasma gekennzeichnet, während elektronenmikroskopisch T-Zellen mit runden, locker strukturierten Nuclei, großen Kernkörperchen, gut ausgeprägtem endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien sowie teilweise veränderten Plasmomen auf-

treten (LIETZ, 1970). Auch Kernvergrößerungen, die durch karyometrische Untersuchungen an C-Zellen von HACHMEISTER et al. (1967), HACHMEISTER (1968) und ZABEL u. PEIL (1974) festgestellt wurden, weisen auf eine erhöhte Zellaktivität hin.

Da die Kalziumkonzentration im Serum den Gehalt der sekretorischen Granula in den C-Zellen bestimmt (LIETZ, 1970), nimmt mit anwachsender Hyperkalzämie die Zahl der sezernierenden Vesikel im Zytoplasma, bis hin zur völligen Degranulation, ab (MATSUZAWA u. KUROSUMI, 1967; ERICSON, 1968; LIETZ et al., 1969; LIETZ, 1970; YOUNG u. CAPEN 1970/71; DAHLSTRÖM u. ERICSON, 1972). Diese Aussagen stehen im Widerspruch zu Befunden an Schweinen (YOUNG et al., 1968), deren Aussagekraft von den Autoren selbst bezweifelt wird.

Die regulative Aufgabe des Thyreocalcitonins bei hyperkalzämischer Stoffwechsellage besteht in einer Senkung des Kalziumspiegels im Blut. Dies wird durch eine Hemmung der Synthese und Freisetzung von lysosomalen Enzymen aus den Knochenzellen und Osteoklasten erreicht, so daß keine Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett erfolgt.

Die Kalziumresorption aus dem Darm wird über eine Hemmung der Synthese von 1,25 DHCC aus 25 HCC in der Niere vermindert. Andererseits fördert Calcitonin die Kalziumausscheidung über die Niere.

2. Epithelkörperchen

a) Morphologie der Epithelkörperchen

Die Parathyreoideae sind endodermaler Abstammung und entwickeln sich aus der dritten und vierten Kiementasche.

Die äußeren Epithelkörperchen befinden sich beim Schwein in der Nähe der Aufgabelung der Arteria carotis communis (KLUTE, 1959; BERG, 1974; GRAU, 1974; NICKEL et al., 1975), ventral des Flügelrandes des ersten Halswirbels (KLUTE, 1959). Sie sind im Fettgewebe oder in den kranialen Spitzenteilen der zervikalen Thymuslappen (KLUTE, 1959; LITLEDIKE, 1967), die der Trachea lateral anliegen, eingebettet. In die mediale Seite der Thymusdrüse strahlen Blutgefäße ein, in deren unmittelbarer Umgebung die Nebenschilddrüse entweder direkt subkapsulär oder in der Tiefe zwischen den Lobuli lokalisiert ist (KLUTE, 1959).

Das Parenchym der Epithelkörperchen wird bei Tieren von vier Zellarten gebildet, helle Hauptzellen, dunkle Hauptzellen, oxiphile Zellen, syncytiale Zellen (RENK, 1968). Bei Menschen und Affen treten dazu noch wasserhelle Zellen auf. Aus der Transformation des Zellbildes in Richtung helle Hauptzellen ergeben sich Hinweise auf Funktionssteigerungen, in Richtung dunkle Hauptzellen und syncytiale Zellen Hinweise auf abnehmende Funktion.

Der Funktionszustand der Epithelkörperchen ist von der Kalziumkonzentration im Blutserum abhängig. Bei hypokalzämischer Stoffwechsellaage erfahren die Nebenschilddrüsen eine Aktivitätssteigerung, die mit

einer Umwandlung der dunklen in die sekretionsaktiven hellen Hauptzellen mit begleitender Kerndurchmesser-vergrößerung einhergeht. Die Drüsen hypertrophieren, hyperplasieren und zeigen eine deutliche Gewichtszunahme (HOLTZ u. PONSOLD, 1960). Mit Aktivierung der Epithelkörperchen nimmt das rauhe endoplasmatische Retikulum eine geordnete Struktur an, um Parathormon zu synthetisieren. Im weiteren Verlauf wird das Ergastoplasma zerstreut, der Golgi-Apparat erscheint vergrößert mit vermehrt auftretenden Vakuolen und prosekretorischen Vesikeln, und die Ribonucleotidpartikel ballen sich haufenförmig zusammen. Die Reduzierung von Glykogen- und Fetttröpfchen schreitet fort. Im folgenden Stadium, das einen aktiven Funktionszustand darstellt, hat der Golgi-Apparat seine größten Ausmaße mit zahlreichen Vakuolen und prosekretorischen Granula erreicht. Die Ribonucleoproteinteilchen treten spiralförmig oder zusammengeklumpt auf. Die reifen sekretorischen Granula sind häufig anzutreffen, Glykogen- und Lipoidgehalt haben ihr Minimum erreicht (ROTH u. RAISZ, 1966). Die Zellmembranen erhalten zahlreiche Windungen und sind heftig ineinander verzahnt (ALTENÄHR, 1972). Mit steigendem Kalziumspiegel kehren die Hauptzellen wieder in ihren Ruhezustand zurück, indem sich die Golgi-Strukturen zurückbilden, die Ribonucleoproteinteilchen auseinanderweichen, die sekretorischen Granula entspeichern und erneut Glykogen und Lipide anhäufen (ROTH u. RAISZ, 1966).

Verschiebungen des Serumphosphorspiegels haben keinen direkten Einfluß auf die Stimulierung der Parathyreoideae (HANSLER, 1954; POTTS et al., 1968; SHERWOOD et al., 1969).

b) Funktion der Epithelkörperchen

Entgegen früherer Auffassungen (ALBRIGHT et al., 1929; THOMSON u. COLLIP, 1932) ist man heute der Überzeugung, daß das Hormon der Parathyreoidea seine Wirkung am Knochen und an der Niere unabhängig voneinander ausübt.

Die renale Wirkung des Parathormons beruht auf einer Steigerung der Phosphat-, Kalium- und Hydroxyprolinausscheidung sowie Erhöhung der Reabsorption von Kalzium und Magnesium durch die Nierenkanälchen (PECHET, 1966). Zur Zeit ist noch nicht der tubuläre Angriffspunkt des Hormons geklärt. Es liegen gegensätzliche Aussagen über eine eventuelle Sekretionssteigerung von Phosphat aus den distalen Tubuli (NICHOLSON, 1959 a u. b) oder Hemmung der Phosphatrückresorption in den proximalen Harnkanälchen vor (PECHET et al., 1967). Eine Erhöhung der Phosphatdiurese durch Anstieg der glomerulären Filtrationsrate für Phosphat wird von PECHET et al. (1967) und SEIDEL (1975) ausgeschlossen.

Nach anfänglichem Abfall der Kalziumausscheidung mit dem Urin nach Parathormongabe (ALBRIGHT et al., 1929; PECHET, 1966) übersteigt mit wachsendem Kalzium- und Magnesiumgehalt im Serum, infolge forcierter Knochenresorption, der glomerulär gefilterte Anteil dieser Mineralien die tubuläre Rückresorption bei weitem, und es kommt zu einer Hyperkalziurie (PECHET et al., 1967).

Am Dünndarm übt das Nebenschilddrüsenhormon eine resorptionsfördernde Wirkung für Kalzium, Phosphat und Magnesium aus (FISCHER, 1971). Diese Befunde werden

von WINTER et al. (1970), die eine verzögerte Kalziumaufnahme bei parathyreoidektomierten Ratten beschreiben, bestätigt.

Den stärksten Einfluß auf die Erhöhung des Serumkalziumspiegels nach Parathormonapplikation hat die Kalziummobilisation aus dem Skelettsystem durch Osteoklasten, Osteolyozyten und Osteozyten.

Parathormon steigert die Aktivität der Adenylcyclase in Knochenzellmembranen und Nierenzellen (CHASE u. AURBACH, 1968). Nach der Hypothese von WELLS u. LLOYD (1968) wird dadurch die Umformung von Adenosintriphosphat zum zyklischen 3',5'-Adenosinmonophosphat beschleunigt, das eine Intensivierung der RNS-Synthese bewirkt. Ein Anwachsen dieser Synthese in Knochenzellen nach Hormonapplikation wird von PARK u. TALMAGE (1967), STEINBERG u. NICHOLS (1968) und BINGHAM u. Mitarbeiter (1969) beschrieben. Die gebildete RNS sorgt für die Synthese und Freisetzung lysosomaler Enzyme, die die ossäre Kalziummobilisierung veranlassen.

Nicht nur Osteoklasten, sondern auch Osteozyten sind durch hormonelle Aktivierung an der Auflösung von Knochenmineral durch Freisetzung spezifischer Enzyme maßgeblich beteiligt (BELANGER u. MIGICOWSKY, 1963; BELANGER u. RASMUSSEN, 1968; FLEISCH u. RUSSELL, 1970).

Weiterhin werden durch das Hormon der Epithelkörperchen numerische Vermehrung der Osteoklasten (RAISZ, 1963; GAILLARD, 1965; BINGHAM et al., 1969), zahlenmäßiger Rückgang (RAISZ, 1963; GAILLARD, 1965) und Hemmung der RNS-Synthese (BINGHAM et al., 1969) bei Osteoblasten, Aktivierung des Zitratstoffwechsels

(FISCHER, 1971), herabgesetzte Kollagensynthese durch die Osteoblasten (RASMUSSEN, 1968) und Steigerung der Kollagenaseaktivität für den Kollagenabbau in der Knochengrundsubstanz (FISCHER, 1971) in der Literatur beschrieben.

c) Epithelkörperchen und hyperkalzämische Stoffwechsel-
lage

Die endokrine Funktion der Epithelkörperchen wird durch eine Hyperkalzämie eingeschränkt (EGER u. TIETZE, 1942; MULLIGAN et al., 1947; EGER, 1949; HASS et al., 1958). Durch Hauptzellatrophie und Depression ihrer Parathormonsynthese kehren sie langsam in ihren Ruhezustand zurück, wobei die Zelltransformation in die sekretorisch inaktiven dunklen Hauptzellen mit einer Kerndurchmesser verkleinerung einhergeht (HOLTZ u. PONSOLD, 1960). Der an der Größe des Kernvolumens sichtbare Aktivitätszustand der Nebenschilddrüsen verhält sich umgekehrt proportional der Höhe der Blutkalziumwerte (HANSLER, 1953/54). Das Parenchym wird zurückgebildet und das bindegewebige Interstitium relativ dazu vermehrt, so daß eine Größen- und Gewichtsabnahme des Organs erfolgt (CAPEN et al., 1965). Die kleinen dunklen Zellen enthalten einen großen dunklen Kern (KELLNER, 1933). MULLIGAN und STRICKER (1948) fanden in den verkleinerten Parathyreoideae ein deutlich ausgeprägtes Interstitium, in das Zellen mit kleinen geschrumpften Nuclei, die ein dichtes Chromatingerüst und dunkle Nucleoli beinhalten, eingebettet waren.

Elektronenoptische Untersuchungen an den Parathyreoideae bei erhöhter Kalziumkonzentration wurden in vitro von ROTH und RAISZ (1964 u. 1966) und in vivo von CAPEN et al. (1965) an Kühen sowie von ALTENÄHR (1970) und ALTENÄHR und LIETZ (1970) an Ratten durchgeführt. Das Zytoplasma der sekretorisch inaktiven Hauptzellen erscheint durch die Abnahme von Zellorganellen weniger dicht (ALTENÄHR, 1970), die Membranen der aneinanderliegenden Zellen verlaufen gerade und parallel zueinander (ROTH u. RAISZ, 1964; ALTENÄHR, 1970), und die Ribosomen liegen einzeln und verstreut im Zellplasma und sind zahlenmäßig verringert (ALTENÄHR, 1970). Das granuläre Ergastoplasma erscheint oftmals geschwollen. ALTENÄHR (1970) konnte eine Degranulierung des endoplasmatischen Retikulums beobachten. Die Golgi-Apparate sind klein und unauffällig und mit nur wenigen Vakuolen und Vesikeln und meist keinerlei prosekretorischen Granula versehen. Es konnten von ROTH und RAISZ (1964) keine reifen sekretorischen Granula gefunden werden. Neben einer Schwellung und Vakuolisierung von Mitochondrien konnte in zahlreichen Zellen eine große Anzahl nicht membranbegrenzter Lipoidtröpfchen gesehen werden.

In diesem Zustand üben die Epithelkörperchen, infolge eingestellter Parathormoninkretion, Wirkungen aus, die der Erhöhung des Serumkalziumspiegels entgegengesetzt sind. In diesen Wirkungen werden sie vom antagonistischen Prinzip der C-Zellen unterstützt.

3. Wechselbeziehungen zwischen Vitamin D₃, C-Zellensystem und Epithelkörperchen

Im Vergleich zu getrennter Applikation, zeigen Vitamin D und Parathormon gemeinsam verabfolgt, additive osteolytische Eigenschaften (RAISZ u. TRUMMEL, 1971; WEISBRODE et al. 1974).

Anderen Autoren zufolge, bedürfen beide Substanzen, wie aus den Versuchen von HARRISON et al. (1958), RASMUSSEN et al. (1963) und PECHET et al. (1967) hervorgeht, erst ihrer gegenseitigen Beeinflussung, um ihre kalziummobilisierenden Wirkungen entfalten zu können. Eine gesteigerte Knochenresorption wurde auch von RAISZ (1965) und BAYLINK et al. (1970) im Synergismus von Vitamin D und dem Nebenschilddrüsenhormon beobachtet.

Dagegen erfolgt die phosphaturische Wirkung des Epithelkörperchenhormons unabhängig vom Vitamin D (RASMUSSEN et al., 1963; ARNAUD et al., 1966). PUSCHETT und BECK (1975) hingegen konnten diese Aussagen an Versuchen mit Vitamin D defizienten, parathyreoidektomierten Ratten nur bei relativ hohen Hormondosen bestätigen. Eine geringere Parathormonmenge verursachte nur in Anwesenheit von 25 HCC eine Phosphaturie, während noch niedrigere Dosen von Vitamin D und Parathormon - gemeinsam angewendet - antiphosphaturisch wirkten.

Die synergistische Wirkung von Parathormon und Vitamin D auf die Kalziumresorption am Dünndarm ergibt sich daraus, daß die hormonelle Förderung der Kalziumresorption von der Aktivierung der für den Kalziumtransport erforderlichen Adenosintriphosphatase

durch Vitamin D abhängig ist (HIRSCH u. MUNSON, 1969).

WEISBRODE und Mitarbeiter (1974) sind der Meinung, daß die osteozytäre Osteolyse entweder durch direktes Zusammenwirken von Vitamin D und Parathormon am Osteozyten oder durch Bildung der aktiven renalen Vitamin D-Metabolite zustande kommt, deren Bildung von Parathormon induziert wird.

Die Synthese von 1,25 DHCC aus 25 HCC wird in der Niere durch das Parathormon stimuliert und durch Calcitonin gehemmt (RASMUSSEN et al., 1972). Nach GALANTE et al. (1972 b) wird jedoch die renale Bildung des 1,25 DHCC durch das Nebenschilddrüsenhormon unterdrückt und durch Calcitonin gefördert (GALANTE et al., 1972 a).

Auch eine tubulär herabgesetzte Phosphatkonzentration veranlaßt, eher noch als Parathormon, eine gesteigerte 1,25 DHCC-Bildung (DE LUCA, 1973).

Calcitonin soll sowohl die vom Hormon des Epithelkörperchens induzierte Knochenresorption in vitro als auch die durch 25 HCC eingeleitete Osteolyse hemmen (TRUMMEL et al., 1969). Calcitonin senkt den Serumkalzium- und -phosphatspiegel unabhängig vom Vitamin D (MORII u. DE LUCA, 1967). DE LUCA et al. (1968) erklären die Wechselwirkung von Vitamin D, Parathormon und Calcitonin dahingehend, daß Vitamin D die Bildung eines kalziummobilisierenden Systems im Knochen anregt, während Parathormon und Calcitonin die Permeabilität der Basalmembranen der Knochenzellen für Kalzium erhöhen bzw. senken.

C. ORGANVERÄNDERUNGEN BEI CHRONISCHER HYPERVITAMINOSE D

1. Metastatische Verkalkungen

Die durch Applikation von hohen Vitamin D-Dosen hervorgerufene hyperkalzämische Stoffwechsellage führt zu umfangreichen metastatischen Kalkablagerungen in verschiedenen Organsystemen. Die Stärke der Organverkalkungen wird von zahlreichen Faktoren bestimmt.

Neben der Höhe der verabreichten Calciferol-Dosis und deren Einwirkungszeit bestehen zum Teil große tierartige Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D (KREITMAIR u. MOLL, 1928; KREITMAIR u. HINTZELMANN, 1928; BRAND et al., 1932; SUTER, 1957), wobei in der Reihenfolge Katze, Kaninchen, Meerschwein die Empfindlichkeit abnimmt und Huhn und Axolotl keinerlei Reaktion zeigen (KREITMAIR u. MOLL, 1928).

Während beim Schwein (DÄMMRICH, 1963) und Hund (BRAND et al., 1932; HENDRICKS et al., 1947; MORGAN et al., 1947; MULLIGAN u. STRICKER, 1948; SCHETTLER u. SCHÖNINGER, 1950; SUTER, 1957) hauptsächlich die inneren Organe von den Kalkablagerungen betroffen werden, zeigen Katze (KREITMAIR u. HINTZELMANN, 1928; SCHIFF, 1930; SUTER, 1957), Kaninchen (SCHIFF, 1930; VARELA et al., 1930; HASS et al., 1958), Ratte (HERZENBERG, 1929; VARELA et al., 1930; KELLNER, 1933; VERAGUTH, 1960) und Leguan (PALLASKE, 1961) vornehmlich am Gefäßsystem Verkalkungen, wobei die Aorta für die Mineralablagerungen praedisponiert zu sein scheint.

Bestrahltes Ergosterol (Vitamin D₂) ist bezüglich der Verkalkung der weichen Gewebe bei der Ratte toxikologisch wirksamer als das Vitamin D in Fischleberölen (Vitamin D₃)

(MORGAN et al., 1937; HARRIS et al., 1939). Versuche an Hunden von HENDRICKS et al. (1947) ergaben eine Steigerung der Wirksamkeit von Vitamin D des Thunfischleberöles über bestrahltes Ergosterol zum Delsterol, einem bestrahlten tierischen Sterol, hin.

Weiterhin beeinflussen Diätfaktoren, wie das Kalzium-Phosphor-Verhältnis der Nahrung, die Bildung von Kalkmetastasen (HERZENBERG, 1929; SCHMIDTMANN, 1931; MULLIGAN u. STRICKER, 1948; VERAGUTH, 1960), die hauptsächlich aus Kalziumphosphat (BRAND et al., 1932; MULLIGAN u. STRICKER, 1948; VERAGUTH, 1960), -karbonat (BRAND et al., 1932) und -oxalat (VERAGUTH, 1960) bestehen sollen. Der quantitative Anteil von Kalzium und Phosphor in den Kalksalzniederschlägen differiert dabei organabhängig (HENDRICKS et al., 1947).

Im Vordergrund stehen Verkalkungen der großen und kleinen Arterien. Kalkablagerungen finden sich in der Intima und Media der Gefäßwand. Diese Affinität zum fibroelastischen Gewebe zeigt sich auch in der Verkalkung der Alveolarsepten und peribronchialen Fasern der Lunge, der fibrösen Elemente der Organkapseln und Trabekel, des Sehnenbindegewebes sowie des Endocards. Dementsprechend sind Kalkablagerungen in der Leber weniger häufig anzutreffen. In der Niere verkalken Bowmann'sche Kapsel, Glomerulumschlingen sowie Basalmembranen und Epithelien der Harnkanälchen. Weiterhin besteht in der Niere eine Neigung zur Konkrementbildung sowie zur Nephrolithiasis. Im Magen häufiger auftretend und im Darm nur gelegentlich beobachtet werden Kalksalze in den Drüsenzellen sowie in der Submukosa und Muskularis. Im Herzmuskel finden sich feine intrazelluläre Kalkkörnchen in den Herzmuskelzellen. Schwächer ausgeprägt ist diese Verkalkungsneigung in der Skelettmuskulatur (RABL, 1923; WENZEL, 1928; KREIT-

MAIR u. HINTZELMANN, 1928; KREITMAIR u. MOLL, 1928; HERZENBERG, 1929; VARELA et al., 1930; SCHIFF, 1930; BRAND et al., 1932; KELLNER, 1933; HENDRICKS et al., 1947; MORGAN et al., 1947; MULLIGAN u. STRICKER, 1948; BELL-MANN u. ENGFELDT, 1955; GILMANN u. GILBERT, 1956; SUTER, 1957; HASS et al., 1958; HASS et al., 1960; VERAGUTH, 1960; PALLASKE, 1961; DÄMMRICH, 1963).

2. Skelettveränderungen

Bei der chronischen Hypervitaminose D werden im Schrifttum zwei Arten von Skelettveränderungen beschrieben, die sich einerseits als Abbau- und andererseits als Anbauvorgänge am Knochen äußern.

Die Abbauvorgänge sind durch eine Rarefikation des Knochens charakterisiert, die durch lebhafteste Osteoklasie an den Corticales und Spongiosabälkchen auftritt. Die Folge sind geweitete Markräume im Knochenmark zwischen den weit auseinanderliegenden Trabekeln und vergrößerte Havers'sche und Volkmann'sche Kanäle in der Kompakta. Dieses Bild gleicht einer Osteoporose (DÄMMRICH, 1963). Während das neugebildete Knochengewebe keine Anzeichen einer Mineralisation zeigt, erscheint das praeexistente Gewebe teilweise übermäßig verkalkt. Dieses Erscheinungsbild der chronischen Vitamin D-Vergiftung wurde an Hundebastarden (MULLIGAN u. STRICKER, 1948), Cocker-Spaniel, die nur eine einzige starke Dosis Vitamin D₂ bekamen (MORGAN et al., 1947), an einer Dogge (SCHÄFFER, 1973) und an Ratten, die bestrahltes Ergosterol (SHOHL et al., 1930; JONES u. ROBSON, 1933) und Vigantol (WEINMANN, 1929) über einen längeren Zeitraum erhielten, beobachtet.

Das histologische Bild des zweiten Typus der chronischen Vitamin D-Intoxikation wird durch eine umfangreiche Knochengewebsbildung geprägt, die sich in einer Verdickung der Knochenbälkchen mit entsprechender Verkleinerung der mit Fasergewebe ausgefüllten Markräume im epi- und metaphysären Spongiosabereich äußert. Weitergehende Kondensation des Knochens führt zur Osteosklerose. In der Zone der metaphysären Corticalis findet subperiostal und endostal die Apposition eines osteoiden,

nicht mineralisierenden Knochengewebes statt. Diese Befunde wurden an Cocker-Spaniel (HENDRICKS et al., 1947), an Ratten (COLLAZO et al., 1930; SCHMIDTMANN, 1931; SELYE, 1932; HAM u. MURRAY, 1934) und an Kaninchen (SCHMIDTMANN, 1931) erhoben.

Umfangreiche Veränderungen spielen sich auch an der Epiphysenfuge bei beiden Formen der Vitamin D-Vergiftung ab. Der Wachstumsknorpel ist in seiner Breite verringert. Die Knorpelzellsäulen gehen ihrer regelmäßigen Anordnung verlustig und sind in ihrer Zellmenge reduziert. Entsprechende Störungen im enchondralen Wachstum bleiben nicht aus (COLLAZO et al., 1930; SCHMIDTMANN, 1931; SELYE, 1932; HAM u. MURRAY, 1934; HENDRICKS et al., 1947; DÄMMRICH, 1963).

Während entweder nur porotische bzw. osteosklerotische Skelettveränderungen von zahlreichen Autoren angeführt werden, berichten andere Untersucher bei kontinuierlicher (HASS et al., 1958 an männlichen weißen Kaninchen; DÄMMRICH, 1963 an Ferkeln; REMAGEN, 1970 an mit Dihydro-tachysterin behandelten Ratten) oder intermittierender (STOREY, 1960 an Ratten) Verabfolgung des Vitamin D über einen längeren Zeitraum über ein rhythmisches Aufeinanderfolgen von An- und Abbauvorgängen.

Demgegenüber haben andere Autoren gezeigt, daß nach niedriger Dosierung anfangs eine Osteoblastenaktivierung eintritt, die vermehrt osteoide Säume bildet. Bei länger anhaltender Vitamin D-Applikation entwickelt sich unter Einlagerung von Kalksalzen eine Osteosklerose (KELLNER, 1933; TIETZE u. SANDER, 1944). Dauert die Vitamin D-Dosierung noch weiterhin an und wird noch gesteigert, so unterbleibt durch Hemmung der Osteoblastentätigkeit die Neubildung von Knochengewebe. Im weiteren Verlauf

nimmt die Aktivität der Osteoklasten zu, die das eben gebildete Knochengewebe resorbieren (EGGER, 1949).

DÄMMRICH (1963) konnte anhand seiner Untersuchungen am Skelettsystem wachsender Schweine zeigen, daß die gegensätzlichen aufeinanderfolgenden Veränderungen am Knochen zwei Entwicklungsstufen eines einheitlichen Ablaufes darstellen und mehr von der Einwirkungszeit des Vitamin D als von der Dosierungshöhe abhängen. Zu Beginn der Vitamin D-Verabreichung entwickelt sich ein Rarefizierungsprozeß. Bei dieser, zur Osteoporose führenden Form der Vitamin D₃-Vergiftung erfahren die physiologischen Umbauvorgänge im Zuge ihres Skelettwachstums eine enorme Steigerung, wobei die Knochengewebsneubildung gegenüber der zwar überstürzt, aber nicht regellos ablaufenden osteoklastischen Knochenresorption zu gering ausgeprägt ist. Dieser Meinung schließt sich auch SCHÄFFER (1973) an. Daneben erfolgt eine ausreichende Mineralisierung, die sich teilweise in einer Überverkalkung von Grenzscheiden der Lakunen und Canaliculi der Knochenzellen, der Kittlinien, der periostalen Fasern und der faserigen endostalen Anteile in den Havers'schen Kanälen äußert. Die hier zu beobachtenden osteoiden Säume an primärer und sekundärer Spongiosa der Röhrenknochen und an der Kompakta von Rippen und Röhrenknochen sind nur flach ausgebildet. Der stark mineralisierte Knorpel in den Eröffnungszonen und die Knochenbälkchen werden durch lebhafteste Osteoklasie abgebaut (DÄMMRICH, 1963).

Die sich daran anschließende osteosklerotische Form der Hypervitaminose D zeichnet sich durch vermehrte Knochengewebsbildung und verminderte Mineralisation aus. Die Kompakta der Rippen und Röhrenknochen zeigt an ihrer lateralen Oberfläche eine intensive Zubildung von dicken Radiär- und Tangentiallamellen, die nicht (DÄMMRICH,

1963) oder nur unvollständig (REMAGEN, 1970) mineralisieren. Das osteoide Gewebe bleibt von vornherein kalklos und entsteht nicht durch Demineralisierung (DÄMM-RICH, 1963; REMAGEN, 1970). Breite osteoide Säume konnten an primärer und sekundärer Spongiosa sowie in den Havers'schen Räumen beobachtet werden. Da die Knorpelgrundsubstanz in der Epiphysenfuge nicht verkalkt und bei Eröffnung nicht abgebaut wird, bleiben die Knorpelrichtungspfeiler in dichter Anordnung bestehen. Durch Apposition von nicht mineralisierendem Osteoid an diese Bälkchen entsteht eine verdichtete Spongiosa. Anzeichen einer Überverkalkung konnten nur im praeexistenten Knochengewebe gefunden werden, und zwar in den Grenzscheiden der Knochenzellhöhlen und Canaliculi und in den Havers'schen Räumen, die in der medialen Schicht der Kompakta von Rippen und Röhrenknochen liegen. Hinter der gesteigerten Knochenbildung bleibt der physiologische Abbau zurück, so daß der im perichondralen Wachstum übliche endostale osteoklastische Abbau der Corticalis verzögert abläuft. Aus den anfangs auftretenden Abbauvorgängen und der ungenügenden Mineralisation resultiert eine geringe Belastungsfähigkeit des Knochens, die sich in gesteigerter Neigung zu Frakturen ausdrückt (DÄMM-RICH, 1963).

Im weiteren Verlauf der Vitamin D-Intoxikation folgt auf die Periode der vermehrten Apposition und Unterdrückung des modellierenden Abbaues von Knochengewebe wieder die anfänglich beschriebene Phase, die durch osteoklastischen Knochenabbau und Überverkalkung des älteren Knochengewebes charakterisiert ist, wobei die verdichteten Spongiosazonen der lakunären Resorption anheimfallen. Im epi- und metaphysären Spongiosabereich findet somit nur eine vorübergehende streifenförmige Verdichtung der Knochenstruktur statt und keine generalisierte

Osteosklerose (DÄMMRICH, 1963).

Ein weiteres Merkmal bei den Vergiftungen mit Vitamin D und Solanum malacoxylon Sendtner ist die beiden Intoxikationsformen gemeinsame Synthese abnormer basophiler Grundsubstanzen, die durch Funktionsstörungen der Fibroblasten und Osteoblasten bedingt sind, wobei Erstere anstelle von Fasern Glykoproteide bilden und Letztere eine Störung ihrer Grundsubstanzbildung erfahren (DÄMMRICH et al., 1975).

III. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

A. M A T E R I A L U N D M E T H O D E

Insgesamt wurden in den Versuchen 32 weibliche und männlich kastrierte Schweine der deutschen Landrasse verwandt, die im Alter von 28, 37 bzw. 47 Tagen in den Versuch genommen wurden. Die Haltung erfolgte gruppenweise in Drahtgitterkäfigen bei einer ad libitum Fütterung mit einem der Norm entsprechenden Ferkelaufzuchtfutter. Wasser stand zur beliebigen Aufnahme zur Verfügung. Eine Gewichtskontrolle sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung von Kalzium, Phosphor und alkalischer Phosphatase während des Versuchszeitraumes wurden wöchentlich durchgeführt. Mit Versuchsbeginn fand in 14tägigen Abständen eine Knochengewebsmarkierung mit einem Oxytetracyclin (Terravenös steraject Wz., PFIZER) statt, das in einer Dosierung von 50 mg pro kg Körpergewicht intravenös appliziert wurde. Für die Erkennung der C-Zellen mit Hilfe der APUD-Methode wurden kurz vor der Schlachtung intraperitoneal 125 mg L-Dopa pro kg Körpergewicht injiziert.

1. V e r s u c h s a n o r d n u n g

Für die Durchführung der Versuche wurden die Ferkel in vier Gruppen eingeteilt.

a) Kontrollschweine mit C-Zellensystem

Die Ferkel wurden im Alter von 28 Tagen abgesetzt und in den Versuch genommen. Mit Versuchsbeginn erfolgte die erste Tetracyclinmarkierung, die in 14tägigen Abständen wiederholt wurde. Die Schweine wurden nach 70 (S. 61/75), 84 (S. 1113/74), 98 (S. 197/75) und 126 (S. 434/75, S. 435/75) Lebens-

tagen getötet.

b) Kontrollschweine ohne C-Zellensystem

Drei Ferkel wurden im Alter von 29 Tagen und drei weitere im Alter von 39 Tagen thyreoidektomiert. Entsprechend der Ergebnisse der Tetrajodthyroninbestimmungen im Serum wurde mit L-Thyroxin Natrium (L-Thyroxin Wz., HENNING) in Mengen zwischen 16,6 - 20,0 µg pro kg Körpergewicht substituiert. Die Tötung der Schweine erfolgte im Alter von 65 (S. 391/75), 75 (S. 395/75), 86 (S. 461/75), 103 (S. 483/75), 121 (S. 590/75) und 131 (S. 589/75) Lebenstagen.

Bei der Sektion konnten bei fünf Tieren kleinere Schilddrüsenregenerate festgestellt werden. Bei Untersuchung nach der APUD-Methode bestand lediglich bei einem Tier in dem Regenerat eine herdförmige Hyperplasie von C-Zellen.

c) D₃-Hypervitaminose bei Schweinen mit C-Zellensystem

Beginnend am 28. Lebenstag, erhielten neun Ferkel täglich 10 000 I.E. Vitamin D₃ in ölicher Lösung pro kg Körpergewicht oral verabfolgt. Die Tiere wurden nach 28- (S. 1024/74, S. 1025/74, S. 1026/74), 56- (S. 1110/74, S. 1111/74, S. 1112/74) und 70tägiger (S. 196/75, S. 198/75) Behandlungsdauer getötet. Ein Schwein (S. 419/75) starb nach 91 Versuchstagen an den Folgen der chronischen Hypervitaminose D₃. Die Knochengewebusbildung wurde durch Oxytetracyclininjektionen in 14tägigen Abständen markiert.

d) D₃-Hypervitaminose bei Schweinen ohne C-Zellensystem

Acht Ferkel wurden am 29. und vier Ferkel am 39. Lebenstag thyreoidektomiert. Thyroxin wurde über den gesamten Versuchszeitraum entsprechend den Bedingungen in Gruppe b substituiert. Ab dem 37. bzw. 47. Lebenstag wurden täglich 10 000 I.E. Vitamin D₃ oral verabfolgt. Die Tötung der Tiere erfolgte nach 28 (S. 390/75, S. 392/75, S. 393/75, S. 394/75), 49 (S. 462/75, S. 463/75), 56 (S. 484/75, S. 485/75) und 84 (S. 591/75, S. 592/75, S. 593/75, S. 594/75) Behandlungstagen.

Bei zehn von zwölf thyreoidektomierten Ferkeln wurden bei der Sektion kleinere Schilddrüsenregenerate festgestellt. Bei der Untersuchung nach der APUD-Methode waren in den Regeneraten keine C-Zellen erkennbar.

2. U n t e r s u c h u n g s m e t h o d e n

a) Bestimmung von Kalzium, anorganischem Phosphor und alkalischer Phosphatase im Blutserum

Blutentnahmen wurden in wöchentlichen Abständen aus den Ohrvenen durchgeführt. Die Bestimmung des Kalzium-, Phosphor- und alkalische Phosphatase-Gehaltes im Serum erfolgte auf photometrischem Weg. Der anorganische Phosphor bzw. die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurden mit Hilfe einer Testsubstanz (Biochemica Test Combination der BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) im ultravioletten Licht bei einer Wellenlänge von 405 nm (400 - 420 nm) nach den Angaben von BOGATZKI (1938); ZILVERSMIT et al. (1950) und HENRY (1964) bzw. BESSEY et al. (1946) bestimmt. Der Kalziumgehalt des Serums wurde mit dem Flammenphotometer (EPPENDORF) ermittelt.

b) morphologische Untersuchungsmethoden

Zur Überprüfung der metastatischen Organverkalkung nach Auftreten und Menge wurden Lunge, Niere, Magenwand und Aorta dem Tierkörper entnommen, in neutralem Formalin fixiert, in Paraplast eingebettet und der Kalknachweis am Schnitt mit der Methode nach KOSSA durchgeführt.

Es sind die Epithelkörperchen von allen Schweinen und unter Umständen vorkommende Schilddrüsenregenerate in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt worden. Gleichzeitig wurde Material von Thyreocidea und Parathyreoidea in Epon eingebettet, semidünn geschnitten und mit Toluidinblau angefärbt. Die Thyreoidearegenerate bei C-zellenektomierten Schweinen sowie die Schilddrüsen aller Schweine wurden entsprechend der APUD-Methode im ultravioletten Licht auf das Vorkommen von C-Zellen untersucht.

Für die Untersuchung des Skelettsystems wurde der Femur exemplarisch untersucht. Dem proximalen Ende des Os femoris wurde durch einen medianen Frontalschnitt eine Knochenscheibe entnommen. Nach Anfertigung einer Röntgenstrukturaufnahme wurde die Knochenscheibe in Formalin fixiert, elektrolytisch entkalkt, in Paraplast eingebettet, geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt. Die andere Hälfte des Frontalschnittes wurde, ebenso wie ein Querschnitt durch die Femurdiaphyse, in Metacrylsäuremethylester eingebettet und mit einer Trennscheibe ca. 150 μ dicke Scheiben angefertigt. Die Scheiben wurden kontakt-mikroradiographisch auf Mineralisationsdichte sowie im ultravioletten Licht auf die Lokalisation der Tetracyclinmarkierung untersucht.

3. U n t e r s u c h u n g s e r g e b n i s s e

a) Körpergewichtsentwicklung

Die Körpergewichte nahmen bei den Kontrollschweinen mit C-Zellensystem von 7,0 kg am 28. Lebenstag bis auf 70,5 kg am 126. Tag zu (Abb. 1). Bei den C-zellenektomierten Kontrolltieren ließen die durchschnittlichen Körpergewichte einen Anstieg von 6,2 kg am 28. Lebenstag bis auf 66,0 kg am 130. Tag erkennen. Sie unterschieden sich damit von den Schweinen mit C-Zellensystem lediglich in den geringeren Körpergewichten bei Versuchsende (Abb. 2).

Bei den Schweinen mit D_3 -Hypervitaminose nahmen die Körpergewichte bis zum 56. Lebenstag noch, in geringerem Umfang als bei den Kontrolltieren, bis auf 17,18 kg zu. Danach blieb bis zum 84. Lebenstag das Körpergewicht auf etwa dieser Höhe konstant. Zwischen 84. und 112. Tag war ein leichter Gewichtsanstieg bis auf 36,0 kg zu beobachten. Danach nahm das Körpergewicht der Schweine ab (Abb. 3). Auch bei den Schweinen ohne C-Zellensystem war bis zu fünf Wochen nach Beginn der Verabfolgung von Vitamin D_3 nur noch ein geringer Anstieg der Körpergewichte festzustellen, gefolgt von einer 14tägigen Phase der Gewichtsabnahmen, der bis zum Versuchsende ein leichter Anstieg der Körpergewichte bis auf 23,0 bzw. 23,5 kg folgte. Damit unterscheiden sich diese Tiere von den Schweinen mit C-Zellensystem, daß bei ihnen diese Wachstumsdepression ausgeprägter ist (Abb. 4).

b) Serumkalzium

Bei den Schweinen ohne Vitamin D_3 -Applikation war zu beobachten, daß bei intaktem C-Zellensystem Schwankungen in der Höhe des Serumkalziumspiegels auftraten,

wobei am 70. Lebenstag der höchste Serumkalziumspiegel erreicht wurde (Abb. 5). Im Gegensatz dazu zeigten die Tiere ohne C-Zellensystem einen annähernd konstanten Kalziumspiegel (Abb. 6).

Unter dem Einfluß der Vitamin D₃-Applikation erhöhte sich der Serumkalziumspiegel bis zum 70. Tag gleichmäßig. Die Versuchstiere unterschieden sich darin, daß bei den Schweinen mit C-Zellensystem die Kalziumwerte höher als bei den Tieren ohne C-Zellensystem lagen und daß darüber hinaus die höheren Kalziumwerte etwa 7 - 10 Tage später erreicht wurden. Ab dem 77. bzw. 79./89. Tag sank der Kalziumspiegel bis zum etwa 100. Lebenstag wieder ab, wobei bei den Schweinen mit C-Zellensystem der Abfall deutlicher ausgeprägt war als bei den Schweinen ohne C-Zellensystem, bei denen die Serumkalziumwerte bis zum Versuchsende etwa gleichbleibend höher lagen. Bei den Tieren mit C-Zellensystem war dagegen festzustellen, daß sich am 119. und 126. Lebenstag der Serumkalziumspiegel wieder erhöhte (Abb. 7 und 8).

c) Serumphosphor

Bei den Kontrollschweinen mit intaktem C-Zellensystem zeigten die Phosphorwerte innerhalb des Versuchszeitraumes von 126 Tagen bis zum 49. Tag eine leicht ansteigende Tendenz, um danach in unregelmäßig gleicher Höhe zu bleiben, am 98. Tag erneut anzusteigen und danach wieder leicht abzufallen (Abb. 5). Im Gegensatz dazu waren bei den Schweinen ohne C-Zellensystem höhere Phosphorwerte, die über den gesamten Versuchszeitraum annähernd konstant blieben, zu beobachten (Abb. 6).

Unter dem Einfluß der Vitamin D₃-Applikation war bei den Schweinen mit C-Zellensystem, entsprechend dem Grad der Hyperkalzämie, eine Erniedrigung der Phosphorwerte festzustellen (Abb. 7). Bei den Schweinen ohne C-Zellensystem lagen entsprechend die Anfangswerte des Serumphosphors bis zum 51./61. Lebenstag höher, um danach abzufallen. Die Phosphorwerte blieben danach aber höher als bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem (Abb. 8).

d) alkalische Serumphosphatase

Bei den Kontrollschweinen mit intaktem C-Zellensystem nahm der Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase vom 28. bis zum 98. Lebenstag konstant ab, um danach wieder auf unregelmäßige Höhe zuzunehmen (Abb. 9). Dieses regelmäßige Verhalten konnte bei den Schweinen mit C-Zellenektomie nicht beobachtet werden. Bei diesen Tieren lagen die Werte für die alkalische Phosphatase mit erheblichen individuellen und wöchentlichen Schwankungen in der Tendenz höher (Abb. 10).

Die Vitamin D₃-Applikation bewirkte bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem, deren Durchschnittswerte der alkalischen Serumphosphatase sich zwischen 70 und 90 mU pro ml Serum eingependelt hatten, daß zwischen 91. und 98. sowie zwischen 119. und 126. Lebenstag ein stärkerer Abfall auftrat (Abb. 11). Bei den Schweinen ohne C-Zellensystem konnte ein solcher Abfall gegen Versuchsende nicht festgestellt werden. Lediglich am 44./54. und 65./75. Lebenstag lagen die Werte der alkalischen Serumphosphatase niedriger (Abb. 12).

e) metastatische Organverkalkungen

Als Indikator für die hyperkalzämisierende Wirkung der chronischen Hypervitaminose D₃ wurden Lunge, Niere, Magenwand und Aorta sowie hilfsweise Myokard und Milz auf Vorkommen und Ausmaß der Kalkablagerungen untersucht. Bei den Kontrollschweinen mit und ohne C-Zellensystem können keine Kalkniederschläge beobachtet werden. Dagegen weisen alle untersuchten Schweine, die Vitamin D₃ erhalten hatten, in wechselnder Häufigkeit Verkalkungen in Lunge, Niere, Magenwand und Aorta auf. Bei den Schweinen mit C-Zellensystem zeigen jeweils fünf von neun Tieren Verkalkungen in Lunge und Niere und drei von neun Tieren auch in der Magenwand. In der Aortenwand sind bei keinem Tier Kalkablagerungen festzustellen. Bei den Schweinen ohne C-Zellensystem sind Lunge, Niere und Magenwand bei neun von zwölf Tieren von den Kalkablagerungen betroffen und die Aortenwand bei sechs von zwölf Tieren.

In der Lunge finden sich Kalkniederschläge in den Alveolarsepten (Basalmembranen, elastische Fasern und Kapillärwände) und im submukösen Fasergewebe der Bronchien. Das Ausmaß der Kalkablagerung reicht von der Einzelfaserimprägung bis zur Bildung von massiven Kalktafeln. In den Nieren sind von den Kalkabscheidungen Basalmembranen und Epithelien der Tubuli contorti, Bowman'sche Kapseln und Glomerula betroffen. Daneben finden sich Kalkzylinder in den Tubuli contorti und Ductus papillares. In der Magenwand bildeten sich Kalkniederschläge vor allem in der Fundus-schleimhaut (Becherzellen, Basalmembranen und Zottenstroma) und in den Wänden von Gefäßen, die in der Submukosa verlaufen. In der Aortenwand verkalkten die Membrana elastica interna sowie die elastischen Fasern der Media. Am Herzen liegen Kalkablagerungen im Endo-

kard, in geschädigten Muskelfasern sowie in der Media der Koronararterien vor. In der Milz sind Kapsel, Trabekel sowie kleinere Arterien imprägniert.

f) Epithelkörperchen

Bei den Kontrollschweinen mit und ohne C-Zellensystem grenzen schmale, schwach ausgebildete Bindegewebssepten große Drüsenläppchen voneinander ab, die im Zentrum des Epithelkörperchens hauptsächlich aus großen polygonalen Zellen mit schwach eosinophilem hellem Zytoplasma und großen runden Kernen bestehen. Die Zellkerne zeigen eine deutlich erkennbare Chromatinstruktur und enthalten ein bis mehrere Kernkörperchen. In den Randbezirken der Nebenschilddrüse treten vermehrt Zellen mit kleinerem und stärker eosinophilem Zytoplasma und kleineren und chromatinreicheren Kernen auf. Sie sind oft gruppenweise zusammengefaßt im Verband der hellen Hauptzellen, auch in den zentralen Drüsenbereichen, zu finden.

Bei den über vier Wochen mit Vitamin D₃ behandelten Tieren mit intaktem und fehlendem C-Zellensystem ist eine Transformation der bei den Kontrolltieren überwiegend großen hellen, in kleine dunkle Hauptzellen zu beobachten, wobei durch starke Bindegewebsproliferation das Drüsengewebe in zahlreiche kleinere Zellnester aufgeteilt wird. Im weiteren Verlauf der Vitamin D₃-Behandlung atrophieren die Epithelkörperchen unter fortschreitender Involution ihrer Zellen und starker interstitieller Bindegewebsvermehrung.

Diese Vorgänge führen bei den Tieren mit intaktem C-Zellensystem zum Bild eines fast völlig inaktiv erscheinenden Drüsenparenchyms, wobei im weiteren Versuchsablauf wieder zahlreiche helle Hauptzellen

zwischen den bindegewebig zurückgedrängten Zellnestern auftreten und somit eine erneute Aktivierung der Epithelkörperchen anzeigen. Bei den Schweinen, denen durch Thyreoidektomie das C-Zellensystem entfernt wurde, sind die Nebenschilddrüsen mit deutlich ausgeprägtem Interstitium in der zweiten Hälfte des Versuchszeitraumes von unterschiedlicher Struktur. Während sie bei einigen Tieren überwiegend aus dunklen, inaktiven Hauptzellen aufgebaut sind, treten bei anderen in größerer Anzahl auch helle Hauptzellen wieder auf.

g) thyreoidale C-Zellen

Bei den Kontrolltieren wurden die Schilddrüsen im Alter von 70, 98 und 126 Tagen mit Hilfe der APUD-Methode auf C-Zellen hin untersucht. Es sind nur vereinzelt auftretende C-Zellen in inter- und para-follikulärer Lokalisation zu beobachten.

Ihr Zytoplasma erscheint hell und läßt eine ovale, selten längliche Form erkennen.

Bei den mit Vitamin D₃ behandelten Schweinen zeigten sich am 56., 84. und 119. Versuchstag hypertrophierte und hyperplasierte Zellen, die einzeln, aber auch in kleineren Gruppen knotig zusammengefaßt, über die gesamte Schilddrüse gleichmäßig verteilt auftraten. Dagegen konnten nach 98tägiger Behandlungsdauer nur vereinzelt sichtbare C-Zellen mit verringertem Zellvolumen festgestellt werden.

h) Befunde am Diaphysenquerschnitt des Os femoris

Entsprechend den Untersuchungsgruppen und deren Behandlungsdauer, wird die Entwicklung der Femurdiaphyse am Mikroradiogramm des Querschnittes bei drei Altersgruppen dargestellt.

h 1) Kontrollschweine mit und ohne C-Zellensystem

65. - 75. Lebenstag:

In dieser Gruppe wurden ein Schwein mit C-Zellensystem (S. 61/75) und zwei C-zellenektomierte Tiere (S. 391/75, S. 395/75) untersucht.

Die Corticalis ist nicht gleichmäßig dick. Der kraniale Bereich der Femurdiaphyse hat eine abgerundete Form, während ihr kaudaler Teil eine geringere Wölbung aufweist und abgeplattet erscheint. Diese Region wird als Facies aspera lateral vom Labium laterale (s. fibulare) und medial vom Labium mediale (s. tibiale) begrenzt, wobei das Labium laterale besonders prominiert. Es ist deutlich zwischen einem wachstumsaktiven kaudolateralen und weniger wachstumsaktiven kraniomedialen Abschnitt zu unterscheiden. Dementsprechend ist die Lamellenstruktur der Corticalis orientiert.

Gefüge der Corticalis: Der sich vom Labium fibulare über die kraniale Konvexität zum Labium tibiale erstreckende Corticalisbereich wird durch tangential verlaufende Lamellen aufgebaut. Im Bereich beider Labia verlaufen, die gesamte Corticalisdicke vom Markraum zum Periost durchziehend, plumpe Radiärlamellen, die durch kurze Tangentiallamellen verbunden werden. In der Facies aspera beherrschen Übergangsformen zwischen beiden Strukturtypen das

Bild. Entsprechend der Lamellenstruktur in der Corticalis sind die vom Kambium des Periostes neugebildeten Lamellen angeordnet, die nach außen kontinuierlich an Dicke bis zu feinen Lamellenstreifen abnehmen. Im gesamten Corticalisbereich sind bei allen Schweinen Lamellenbreite und Weite der Gefäßkanäle, bis auf S. 395/75, bei dem erweiterte Havers'sche Räume in der ans Endost angrenzenden Knochengewebslage anzutreffen sind, gleich.

Die lamelläre Mineralisationsdichte ist bei den einzelnen Tieren innerhalb der Diaphyse gleichstark ausgeprägt; nur bei S. 391/75 ist das marknahe Knochengewebe stärker mineralisiert. Im Zentrum der einzelnen Lamellen ist eine schnurförmig langgestreckte Zone erhöhter Verkalkung, die bei S. 61/75 besonders deutlich ausgeprägt ist, zu beobachten. Der Mineralisationsgrad dieser Zone entspricht dem Verkalkungsgrad der im Kambium des Periostes verlaufenden, zuletzt gebildeten haarfeinen Tangentiallamellen. Die im Bereich der Radiärlamellen neugebildeten Lamellen sind schwächer mineralisiert. Die Osteozytenhöhlen unterscheiden sich nicht in ihrer Größe.

Periostale Oberfläche: Drei Viertel der periostalen Oberfläche ist bei allen Tieren aus Tangentiallamellen aufgebaut, die sich im weniger wachsenden kranio-medialen Corticalisbereich befinden. Nur 1/10 bis 1/4 der äußeren Oberfläche der Corticalis wird an Labium laterale und - mediale von neugebildeten, radiär verlaufenden Lamellen eingenommen, die hier in der periostalen Kambiumschicht bei S. 391/75 und S. 395/75 mit einer feinen Spitze und bei S. 61/75 abgerundet auslaufen. In der Facies aspera zeigen

sich Übergangsformen zwischen Radiär- und Tangentiallamellen. Die periostale Lamellenneubildung ist bei S. 61/75 schwächer als bei S. 391/75 und S. 395/75 ausgeprägt.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Der endostale Knochengewebsabbau ist in der Linea aspera am deutlichsten ausgebildet. Die lakunäre Arrosion durch Osteoklasten betrifft bei dieser Tiergruppe die halbe bzw. gesamte innere Oberfläche am Markraum und reicht von einer Erweiterung der inneren Oberfläche mit glatten und flachen Buchten bei spaltförmig engen gefäßführenden Kanälen bis hin zu einer tiefgreifenden starken Zerklüftung der endostalen Oberfläche mit vielgestaltig klein- bis großbuchtig erweiterten und konfluierenden Gefäßkanälen. Die Erweiterung der Havers'schen Räume durch die Abbauvorgänge erfaßt bei S. 61/75 stellenweise das bis zum 42. und bei S. 395/75 das bis zum 47. Lebenstag gebildete Knochengewebe. Bei S. 391/75 beschränkt sich der Abbau auf das vor dem 37. Lebenstag gebildete Knochengewebe. Das Schwein S. 61/75 nimmt bei der Betrachtung der aktuellen Knochenresorption eine Mittelstellung zwischen S. 391/75 mit dem geringsten und S. 395/75 mit dem stärksten Gewebsabbau ein.

Der exzentrisch gerichtete, modellierende Abbau am Markraum ist bei allen Tieren ungefähr gleich weit fortgeschritten und hat das bis zum 28. Tag gebildete Knochengewebe bereits abgebaut. Davon sind lediglich Knochengewebsfragmente in mehr oder weniger großer Anzahl an der Innenseite der Corticalis erhalten.

Die Größe des mittleren Diaphysendurchmessers stimmt bei den Tieren S. 395/75 und S. 61/75 mit 18,5 mm fast überein, während er bei S. 391/75 nur 14,5 mm beträgt. Die Corticalis ist bei S. 395/75 4,5 mm, bei S. 61/75 und S. 391/75 3,0 mm dick. Der mittlere Durchmesser des Markraumes ist bei S. 61/75 mit 11 mm am größten und beträgt bei S. 391/75 und S. 395/75 8,5 bzw. 9,0 mm.

86. - 103. Lebenstag:

In diesem Lebensabschnitt sind ein Kontrollschwein mit intaktem C-Zellensystem (S. 197/75) und zwei C-zellenektomierte Tiere (S. 461/75, S. 483/75) untersucht worden.

Gefüge der Corticalis: Die lamelläre Anordnung und Verlaufsrichtung innerhalb der Corticalis entspricht hier der in der vorhergehenden Altersgruppe beschrieben.

Die Dicke der Lamellen und ihre Mineralisationsdichte ist bei den einzelnen Tieren im gesamten Corticalisbereich einheitlich und läßt nur zum Periost hin kontinuierlich schmaler werdende Lamellen erkennen. Übereinstimmend ist bei allen Schweinen der Kern der einzelnen Lamellen stärker mineralisiert. Unterschiedliche Osteozytenhöhlen konnten nicht festgestellt werden.

Periostale Oberfläche: Bei den betrachteten Schweinen sind $\frac{3}{4}$ der periostalen Oberfläche im kranio-medialen Wachstumsbereich aus Tangential- und knapp $\frac{1}{4}$ aus Radiärlamellen, die sich am Labium laterale und mediale befinden und die gesamte

Corticalisschicht durchlaufen, aufgebaut. Sie stellen sich an der äußeren Oberfläche der Corticalis als plumpe, nur stellenweise fein auslaufende Strukturen dar, die durch ebenso dicke, kurze Tangentiallamellen querverbunden werden und eine dichte Corticalisstruktur mit rundlichen Havers'schen Räumen entstehen lassen. S. 197/75 zeigt zusätzlich im weniger wachstumsaktiven Abschnitt über der tangential verlaufenden Lamellenlage zarte, radiär angeordnete, durch feine Querverbindungen verästelte Lamellen, die in das Periost hineinstrahlen und die gleiche Mineralisationsdichte wie die übrigen Lamellen zeigen.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Während S. 197/75 eine glatte innere Oberfläche ohne Resorptionsbuchten und durch Apposition von Knochengewebe spaltförmig enge gefäßführende Kanäle im markraumnahen Abschnitt der Corticalis zeigt, ist bei S. 461/75 2/3 des am Markraum angrenzenden Knochengewebes von lebhafter lakunärer Resorption betroffen. Die Havers'schen Räume sind erweitert, so daß das Knochengewebe kleinporig durchlöchert erscheint. An der inneren Oberfläche der Corticalis sind stark zerklüftete kleine bis große Resorptionslakunen entstanden. Bei S. 483/75 zeichnen sich die Lakunen und Abbaubuchten durch glatte Ränder aus. Die Gefäßkanäle sind bis auf die kleinbuchtig erweiterten sehr eng, so daß hier ein sehr viel geringerer Knochenabbau als bei S. 461/75 stattfindet.

Die vom Knochenabbau betroffenen gefäßführenden Kanäle reichen bei S. 461/75 bis über die am 37. Lebenstag gebildete Knochengewebsschicht hinaus, ohne jedoch die am 51. Tag gesetzte Markierung zu

erreichen. Bei S. 485/75 dringen sie bis zu dem am 47. und bei S. 197/75 bis zu dem am 42. Tag gebildeten Knochengewebe vor.

Durch den exzentrisch gerichteten modellierenden Abbau am Markraum ist bei S. 197/75 die am 28. Tag erfolgte Tetracyclinmarkierung zu $\frac{1}{3}$ abgebaut worden, während die periostal daran anschließenden Fluoreszenzbanden bei allen Tieren noch vollständig erhalten sind. Hinsichtlich des bereits an endostaler Oberfläche abgebauten Knochengewebes unterscheiden sich die einzelnen Schweine nicht wesentlich.

Der mittlere Durchmesser der Femurdiaphyse ist in dieser Altersgruppe auf 19 mm - 20 mm und die durchschnittliche Dicke der Corticalis auf 4,5 mm - 5,5 mm angewachsen. Der mittlere Markraum ist bei S. 461/75, S. 485/75 und S. 197/75 mit 8,0 mm, 9,5 mm und 10,0 mm geringfügig erweitert.

121. - 131. Lebenstag:

In diesem Zeitraum wurden zwei Schweine mit C-Zellensystem (S. 434/75, S. 435/75) und zwei C-zellenektomierte Tiere (S. 589/75, S. 590/75) untersucht.

Gefüge der Corticalis: Auch in dieser Gruppe zeigen die einzelnen Schweine keine voneinander abweichende Lamellenanordnung innerhalb der Corticalis und unterscheiden sich in dieser Hinsicht auch nicht von ihren jüngeren Artgenossen.

Die Lamellendicke ist bei allen Schweinen im gesamten Corticalisbereich, nach der periostalen Oberfläche kontinuierlich abnehmend, gleich. Die Havers'schen Räume sind am Markraum bei S. 461/75 und S. 490/75 durch Apposition von Knochengewebe abschnittsweise eingeengt. Bei allen Schweinen sind die einzelnen Lamellen zentral stärker

mineralisiert aus in deren Randbereichen. Die Osteozyten sind gleichmäßig groß.

Periostale Oberfläche: Im Bereich des Labium fibulare und Labium tibiale findet die Ausbildung von plumpen, unregelmäßig geformten Radiärlamellen statt, die die gesamte Corticalis durchziehen und in ihrer Struktur den vorhergehend beschriebenen Tieren gleichen, ohne jedoch im Periost an ihrer Spitze abzulaufen.

Etwa 1/3 der periostalen Oberfläche besteht aus Radial- (S. 434/75, S. 435/75) bzw. 3/4 (S. 589/75, S. 590/75) aus Tangentiallamellen, die sich in weniger wachstumsaktiven kranio-medialen Bereichen des Oberschenkelns anordnen.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Bei den Kontrollschweinen mit C-Zellensystem ist kein (S. 434/75) oder nur stellenweise (S. 435/75) ein großbuchtiger Abbau der inneren Oberfläche der Corticalis sichtbar. Es findet eine buchtige Erweiterung einzelner Havers'scher Räume statt, die nur selten konfluieren. Die innere Corticalisschicht erscheint hier grobporig durchlöchert, wobei die innere Oberfläche recht eben aussieht. Insgesamt sind in den Abbau ungefähr 3/4 der periostalen Knochengewebslage einbezogen worden.

Die C-zellenektomierten Schweine (S. 589/75, S. 590/75) lassen, besonders im Gebiet der Facies externa, eine großbuchtige Erweiterung mit starker Zerklüftung der marknahen Oberfläche erkennen. Die Havers'schen Räume werden zu kleinen oder großen buchtigen Hohlräumen erweitert. Langgezogene, radiär

angeordnete, erweiterte gefäßführende Kanäle streben, von der endostalen Oberfläche ausgehend, periostwärts. Insgesamt überwiegt der aktuelle endostale Abbau am Markraum.

Der exzentrisch gerichtete modellierende Abbau am Markraum hat am Labium laterale bei den Tieren mit intaktem C-Zellensystem stellenweise das am 42. Lebenstag gebildete Knochengewebe erfaßt, während er bei S. 590/75 zwar die am 37. Tag gesetzte Tetracyclinmarkierung zu $\frac{3}{4}$ abgebaut hat; aber noch nicht an das am 51. Tag entstandene Knochengewebe heranreicht. Bei S. 589/75 ist der Knochenabbau bis zu dem am 61. Tag gebildeten Knochengewebe fortgeschritten.

Im Bereich des Labium fibulare und stellenweise auch des Labium tibiale können durch Resorption erweiterte Havers'sche Räume bei S. 434/75 und S. 435/75 im 42 Tage alten, bei S. 589/75 im 56 bis abschnittsweise 42 Tage alten und bei S. 590/75 im 70 Tage alten Knochengewebe beobachtet werden.

Bei allen Schweinen weisen die Abmessungen des Diaphysenquerschnittes nur geringe Abweichungen voneinander auf. In dieser Altersgruppe haben der mittlere Durchmesser der Diaphyse mit 22,5 mm bis 24,5 mm, die mittlere Weite des Markraumes mit 10,5 mm - 12,5 mm und die Dicke der Corticalis mit 5,3 mm - 6,5 mm weiter an Größe zugenommen.

h 2) Schweine mit Hypervitaminose D₃

28. Behandlungstag:

In dieser Gruppe wurden drei Tiere (S. 1024/74, S. 1025/74, S. 1026/74) im Alter von 56 Tagen untersucht.

Gefüge der Corticalis: Die äußere Form der Diaphyse vom Femur und die Orientierung der Lamellenstruktur innerhalb der Corticalis entspricht derjenigen der Kontrollschweine. Ein davon abweichendes Verhalten zeigt S. 1025/74, bei dem im kranio-medialen Corticalisbereich sehr dicke Lamellen mit unbestimmter Verlaufsrichtung, spaltförmig engen Gefäßkanälen und erhöhter Mineralisationsdichte vom Labium fibulare zum Labium tibiale ziehen und auf halbem Weg von einer breiten Schicht erheblich dünnerer, tangential angeordneter Lamellen überlagert werden. In der Facies aspera wird die gesamte Corticalis, vom Periost zum Markraum hin, von dicken, schräg verlaufenden und untereinander verbundenen Lamellen durchzogen, die glattrandige, große, runde bis ovale Havers'sche Räume bilden.

Die Dicke, mit Ausnahme der im Kambium des Periostes liegenden feinen Lamellen und die Mineralisationsdichte der Lamellen innerhalb der Corticalis ist bei S. 1024/74 und S. 1026/74 gleich. Dabei ist das Zentrum der einzelnen Lamellen stärker mineralisiert. Beiden Tieren ist eine Einengung der gefäßführenden Kanäle zum Markraum hin, durch Apposition von Knochengewebe, gemeinsam, die bei S. 1025/74 weniger stark ausgeprägt ist. Bei allen Schweinen konnte eine Vergrößerung der Osteozytenhöhlen zum Markraum hin beobachtet werden.

Periostale Oberfläche: Die Hälfte (S. 1025/74) bis 2/3 (S. 1024/74, S. 1026/74) der Oberfläche im weniger wachstumsaktiven Corticalisbereich wird von Tangentiallamellen gebildet. Die übrige Oberfläche wird von Radiärlamellen an den Labia oder von Übergangslamellen bedeckt. Die plumpen Radiärlamellen laufen in einer stumpfen Spitze aus und werden durch zahlreiche kurze Querstücke verbunden, so daß runde Havers'sche Räume entstehen. Die Tangentiallamellen nehmen zum Periost hin allmählich an Dicke ab.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Die innere Oberfläche der Corticalis ist weniger im kranialen als im Bereich der Linea aspera klein- bis großbuchtig abgebaut und stark zerklüftet, wobei arrodiierte Corticalisfragmente, fingerförmig in das Lumen des Markraumes hineinragend, stehenbleiben. Die Ränder der Resorptionsflächen zeigen Einkerbungen und Abbaubuchten. Bei S. 1025/74 erreicht die Resorption fast das am 28. Lebenstag gebildete Knochengewebe. Bei S. 1024/74 und S. 1026/74 ist dieser Abbau noch weiter von dem am 28. Lebenstag gebildeten Knochengewebe entfernt. Lediglich die Havers'schen Kanäle sind unter Arrosion der Lamellen fast bis zu dem am 28. Lebenstag gebildeten Corticalisabschnitt unregelmäßig buchtig erweitert. Bei S. 1024/74 und S. 1025/74 sind im Markraum an der Innenseite der Corticalis einzelne Gefäße mit verkalkter Wand sichtbar. Im Gegensatz zu S. 1025/74, bei dem infolge Wachstumsverzögerung die beiden am 28. und 42. Lebenstag gesetzten Tetracyclinmarkierungen als schmale Banden dicht aufeinanderfolgen, liegen bei S. 1024/74 und S. 1026/74 die breiteren Banden weiter auseinander.

Lamellen, die in die Kambiumschicht des Periostes einstrahlen, beobachtet werden. Bei diesem Tier sind auch im kraniomedialen Corticalisbereich über der tangential angeordneten Lamellenschicht sehr zarte und nur schwach mineralisierte Lamellenneubildungen festzustellen. Insgesamt findet an $1/4$ bis $3/4$ der periostalen Oberfläche eine Neubildung von Lamellen statt.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Die gesamte innere Oberfläche der Corticalis wird vom osteoklastischen Abbau erfaßt. Dabei werden große, in das Knochengewebe vordringende Resorptionsbuchten vermißt. Im marknahen Knochengewebe der Corticalis ist eine überwiegend kleinschichtige Erweiterung der gefäßführenden Kanäle mit stark arrodiierten Lamellen zu beobachten, die unebene und zerklüftete Ränder aufweisen.

Bemerkenswert ist hier die allen Schweinen gemeinsame lebhaftete Resorption in dem der Linea aspera gegenüberliegenden Gebiet. Die erweiterten Havers'schen Räume dringen stellenweise bis über das am 42. Tag gebildete Knochengewebe vor. Auch hier sind wieder Gefäße mit verkalkter Wand frei im Markraum liegend oder an der inneren Oberfläche zu sehen.

Während der vollständige Abbau der Corticalis am Markraum bei S. 1111/74 und S. 1112/74 gerade bis zu der am 42. Tag gesetzten zweiten Tetracyclinmarkierung heranreicht und $1/3$ bis $3/4$ der ersten Markierung abgebaut hat, ist bei S. 1110/74 bereits die erste Markierung vollständig und die zweite zu $1/5$ resorbiert worden.

nicht in ihrer Mineralisationsdichte voneinander unterscheiden. Der Kern der einzelnen Lamellen erscheint bei S. 1111/74 und S. 1112/74 nur abschnittsweise ein wenig stärker mineralisiert. S. 1110/74 zeigt nur in den dicken Lamellen, die in der am Markraum angrenzenden Knochengewebsschicht verlaufen, eine sehr starke zentrale Mineralisation. Die Zellhöhlen der Osteozyten nehmen zum Markraum hin an Größe zu.

Periostale Oberfläche: Die äußere Oberfläche der Corticalis besteht gut zur Hälfte aus Tangential- und zu 1/6 bis 1/4 aus Radiärlamellen. Der Rest der Oberfläche wird von Übergangslamellen gebildet. Die plumpen, radiär angeordneten und vielfach durch dicke Querstücke verbundenen Lamellen entsprechen einer dichten Corticalisstruktur mit länglichen oder zum Periost hin zunehmend runden Havers'schen Räumen. Die dicken Tangentiallamellen, die bei S. 1110/74 und S. 1112/74 in der Zeit um den 70. Lebensstag herum gebildet wurden, werden von ein bis drei nach außen an Dicke abnehmenden Lamellen überlagert.

Eine lebhafte Lamellenneubildung hat im Bereich der Facies aspera eingesetzt. Dabei werden die Übergangslamellen und insbesondere die Radiärlamellen an ihrer Spitze durch schwächer mineralisiertes Knochengewebe verlängert, wobei durch gleichmäßige Ausbildung von radiär sowie tangential orientierten Lamellen ein netzartiger Strukturtyp entsteht. Bei S. 1110/74 können zusätzlich der nach dem 70. Lebensstag gebildeten Lamellenschicht direkt aufsitzende, feine, sich in ihrer Spitze verjüngende, nur andeutungsweise mineralisierte und radiär verlaufende

Der mittlere Durchmesser der Diaphyse und des Markraumes sowie die durchschnittliche Dicke der Corticalis beträgt bei S. 1024/74 und S. 1026/74 14,5 mm, 8,5 mm und 3,0 mm und bei S. 1025/74 15,5 mm, 11,75 mm und 1,75 mm.

49. - 56. Behandlungstag:

Es wurden drei 84 Tage alte Schweine (S. 1110/74, S. 1111/74, S. 1112/74) untersucht, bei denen die Form des Femurdiaphysenquerschnittes der bereits bei den anderen Tieren beschriebenen entspricht.

Gefüge der Corticalis: Die Verlaufsrichtung und Anordnung der Lamellen innerhalb der Corticalis zeigt keinen Unterschied zu den Tieren der 28tägigen Verabfolgung von Vitamin D₃. Lediglich die Ausbildung von Radiärlamellen hat geringfügig abgenommen. Die Dicke der Lamellen nimmt bei allen Tieren, besonders im kaudolateralen Wachstumsbereich, bei den Radiär- und Übergangslamellen kontinuierlich zum Periost hin zu. Ein entsprechendes Verhalten ist an den Tangentiallamellen bei S. 1110/74 und S. 1112/74 im kranio medialen Corticalisbereich zu beobachten, wobei bei S. 1110/74 stellenweise auch die marknahe Knochengewebsschicht bzw. die gesamte Corticalisdicke in der weniger wachstumsaktiven Zone von zwei- bis dreifach dickeren Lamellen eingenommen wird. S. 1110/74 und S. 1025/74 zeigen eine fast identische Corticalisstruktur, auch im Bereich der Facies aspera.

Die dicken Lamellen sind bei allen Schweinen in unterschiedlichen Graden geringfügig schwächer mineralisiert als die übrigen Lamellen, die sich

Bei S. 1111/74 und S. 1112/74 sind insgesamt vier Tetracyclinmarkierungen erkennbar, die am 28., 42., 56. und 70. Lebenstag gesetzt wurden. Davon sind die am 28. und 42. Tag durchgeführten Markierungen breiter und liegen weiter auseinander als die am 56. und 70. Tag gesetzten schmaleren, dicht beieinanderliegenden und direkt unter der äußeren Oberfläche der Corticalis verlaufenden Kennzeichnungen des Knochengewebes. Bei S. 1110/74 dagegen verlaufen drei schmale, dicht zusammenliegende Markierungen in der Mitte der Corticalis.

Der mittlere Durchmesser der Diaphyse (16,5 - 17,75 mm) und des Markraumes (12,25 - 13,25 mm) sowie die durchschnittliche Dicke der Corticalis (1,5 - 2,5 mm) differieren bei den einzelnen Schweinen nur unwesentlich.

70. - 91. Behandlungstag:

Bei den hier untersuchten 98 (S. 196/75, S. 198/75) und 119 (S. 419/75) Tage alten Tieren ist die äußere Form der Corticalis unverändert.

Gefüge der Corticalis: Im Gebiet der Facies aspera werden Übergangslamellen von Radiärlamellen, die an beiden Labia lokalisiert sind und die gesamte Corticalisdicke durchlaufen, eingeschlossen. Der kraniale Bereich der Corticalis wird auch hier wieder von tangential orientierten Lamellen eingenommen. Ansonsten zeigen die Schweine ein erheblich voneinander abweichendes Verhalten.

Bei S. 419/75 ist die Corticalis im kraniomedialen Bereich deutlich aus drei gleichbreiten, unterschiedlich mineralisierten Schichten aufgebaut. Die Dicke

der Lamellen und ihr Mineralisationsgrad sind in der dem Markraum zugewandten ältesten Knochengewebslage am größten. Die einzelnen Lamellen zeigen nur hier zentral eine Zone verstärkter Verkalkung. Im sich periostwärts daran anschließenden Abschnitt der Corticalis werden die vom osteoklastischen Abbau stark arrodierten Lamellen schmaler und weisen die geringste Mineralisationsdichte auf, während das an der äußeren Oberfläche liegende Knochengewebe wieder aus etwas dickeren, stärker mineralisierten Lamellen besteht. Die mittlere und äußere Knochengewebsschicht ist am 56. bis 70. bzw. am 70. bis 84. Lebenstag gebildet worden. Die Weite der gefäßführenden Kanäle nimmt im kaudolateralen Corticalisbereich zum Markraum hin zu.

S. 196/75 zeigt eine sehr dünne Corticalis mit gleich dicken und gleich stark mineralisierten Lamellen, die stellenweise an äußerer und innerer Corticalisoberfläche sowie gelegentlich auch in mittlerer Knochengewebsschicht durch Apposition von weniger stark mineralisiertem Knochengewebe verbreitert werden. Im kranialen Bereich kann bei diesem Tier und in geringerem Umfang auch bei S. 198/75 an den Lamellen, die an der Innenseite der Corticalis liegen, eine Zubildung von schmalen, sich verzweigenden sekundären Spongiosabälkchen beobachtet werden. Die einzelnen Lamellen sind in ihrem Kern stärker mineralisiert. Die Havers'schen Räume sind im Gebiet der Facies aspera im marknahen Knochengewebe durch Abbau erweitert worden.

Ein völlig anderes Erscheinungsbild der Corticalis wurde bei S. 198/75 vorgefunden. Bei diesem Tier weisen die Lamellen, bis auf die im Periost liegen-

den, keinen Unterschied hinsichtlich ihrer Dicke und Mineralisationsdichte auf. Sie sind im Zentrum stärker verkalkt, und die gefäßführenden Kanäle sind spaltförmig eng. Die Osteozytenhöhlen sind bei S. 419/75 im periostal bzw. stellenweise im medial, bei S. 198/75 im endostal liegenden Corticalisabschnitt und bei S. 196/75 im Bereich der dicksten Lamellen am größten.

Periostale Oberfläche: Im Gegensatz zu S. 198/75, bei dem die Lamellen in der Kambiumschicht des Periostes feiner werden, nehmen sie bei S. 196/75 stellenweise an Dicke zu und sind bei S. 419/75 gleich dick bzw. nur geringfügig schmaler. Eine Neubildung schwach mineralisierter Lamellen mit vornehmlich radiärer Verlaufsrichtung tritt bei S. 196/75 und S. 419/75 an beiden Labia auf. Bei S. 196/75 wird nahezu die gesamte periostale Oberfläche von zarten, gering bis kaum sichtbar mineralisierten Lamellen mit radiärer Anordnung, die von der am 84. Tag herum gebildeten dicken äußeren Lamellenlage ausgehen, besetzt. Drei Viertel der äußeren Corticalisoberfläche ist bei S. 198/75 und S. 419/75 im weniger wachstumsaktiven Bereich aus Tangential-, gut 1/8 aus Radiär- und der Rest aus Übergangslamellen aufgebaut.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Der Abbau am Markraum äußert sich bei S. 198/75 in einer auf den halben Markraum beschränkten, überwiegend großbuchtigen, glattrandigen Erweiterung der inneren Corticalisoberfläche mit nur vereinzelt anzutreffenden, kleinbuchtig erweiterten Gefäßkanälen, die bis in die am 42. Lebenstag entstandene Knochengewebsschicht vordringen. Demgegenüber ist bei S. 419/75

und S. 196/75 die gesamte Innenseite der Corticalis vom osteoklastischen Abbau betroffen, ohne an der inneren Oberfläche großbuchtige Resorptionslakunen erkennen zu lassen. Die Havers'schen Räume werden bis weit in die innere, bis zum 70. Tag gebildete Corticalisschicht hinein osteoklastisch erweitert. Dabei sind die verschmälerten Lamellen stark arrodiiert. Langgestreckte Gefäße mit verkalkten Wänden können vorwiegend an der Linea aspera, dem Bereich des stärksten Knochengewebsabbaues, bei S. 196/75 und S. 419/75 beobachtet werden.

Der exzentrisch gerichtete modellierende Abbau am Markraum erfaßt bei S. 198/75 die Hälfte von dem am 28. Lebenstag gebildeten Knochengewebe, reicht jedoch nicht bis an die zweite, am 42. Tag erfolgte Tetracyclinmarkierung heran. Bei S. 419/75 dagegen ist die am 28. Tag gesetzte erste Markierung zu $\frac{3}{4}$ und die zweite, am 42. Tag gesetzte Kennzeichnung zu $\frac{2}{3}$ abgebaut worden. Bei S. 196/75 ist der bereits erfolgte Knochengewebsabbau zeitlich nicht bestimmbar.

Der mittlere Durchmesser der Diaphyse und des Markraumes sowie die durchschnittliche Dicke der Corticalis beträgt bei S. 196/75 16,75 mm, 14,0 mm und 1,5 mm; bei S. 198/75 16,0 mm, 10,0 mm und 3,0 mm und bei S. 419/75 21,25 mm, 12,5 mm und 4,5 mm.

h 3) Schweine ohne C-Zellensystem mit Hypervitaminose D₃

28. Behandlungstag:

In dieser Altersgruppe wurde die Untersuchung an zwei 65 (S. 390/75, S. 392/75) und zwei 75 Tage alten Schweinen (S. 393/75, S. 394/75) durchgeführt.

Gefüge der Corticalis: Die äußere Form der Femurdiaphyse und die Anordnung der Lamellen innerhalb der Corticalis stimmt mit der bei den Kontrollschweinen beschriebenen überein. Lediglich im kraniomedialen, weniger wachstumsbetonten Corticalisbereich, besonders in dem der äußeren Oberfläche angrenzenden Knochengewebe, weichen die tangentialorientierten Lamellen stellenweise von ihrer Verlaufsrichtung ab, indem sie Übergangsformen zwischen dem radiären und tangentialen Strukturtyp einnehmen.

Die innerhalb der Corticalis gleichförmig dicken Lamellen werden periostwärts nur geringfügig schmaler. Die Havers'schen Räume werden nur geringfügig weiter.

Die Lamellen im gesamten Corticalisbereich unterscheiden sich, mit Ausnahme der an ihrer inneren Oberfläche gelegenen, die stellenweise stärker verkalkt sind, nicht in ihrer Mineralisationsdichte. Die einzelnen Lamellen sind in ihrer Mitte stärker mineralisiert als in ihren Randzonen. Die Osteozyten lassen im marknahen Knochengewebe eine Vergrößerung ihrer Höhlen erkennen.

Periostale Oberfläche: Zwei Drittel der äußeren Corticalisoberfläche besteht im kranialen Wachstumsbereich aus Tangential- und jeweils zur Hälfte aus Radiär- und Übergangslamellen. Die am Labium fibulare und Labium tibiale lokalisierten plumpen, apikal abgerundeten Radiärlamellen werden zum Periost hin von weniger stark mineralisierten, etwas schmaleren, sich untereinander verzweigenden neugebildeten Lamellen verlängert.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Im marknahen Knochengewebe werden die Lamellen durch osteoklastische Tätigkeit zu dünnen, an ihrem Rand stark arrodierten Fragmenten abgebaut. Die daraus resultierenden kleinbuchtig erweiterten, unregelmäßig geformten und stellenweise konfluierenden Havers'schen Räume lassen die Corticalis rund um den Markraum stark porosiert erscheinen und sind bis weit in das am 37. bzw. 47. Lebenstag gebildete Knochengewebe erweitert.

Die den Markraum begrenzende innere Oberfläche der Corticalis stellt sich durch kleinbuchtigen Abbau stark zerklüftet mit einzelnen Knochengewebsfragmenten dar.

Vereinzelte sind Gefäße mit verkalkten Wänden, frei im Markraum liegend, anzutreffen.

Der exzentrisch gerichtete modellierende Abbau am Markraum ist noch nicht bis zur ersten, am 37. bzw. 47. Lebenstag gebildeten Tetracyclinmarkierung vorgegangen, die, genau wie die am 51. bzw. 61. Lebenstag gesetzte zweite Kennzeichnung, als breite fluoreszierende Bande ausgebildet ist.

Der mittlere Durchmesser der Diaphyse und des Markraumes sowie die durchschnittliche Dicke der Corticalis beträgt bei allen Schweinen 14,0 - 17,0 mm; 6,5 - 8,5 mm und 3,0 - 4,0 mm.

49. - 56. Behandlungstag:

Die in dieser Gruppe untersuchten Schweine wiesen ein Lebensalter von 86 (S. 462/75, S. 463/75) bzw. 93 (S. 485/75) Tagen auf. Die Form der Femurdiaphyse ist kranial abgerundet und kaudolateral im wachstumsbetonten Abschnitt zwischen beiden Labia, in der *Facies aspera*, abgeplattet.

Gefüge der Corticalis: Dementsprechend beherrschen bei S. 463/75 und S. 485/75 im wachstumsinaktiven Bereich der Corticalis die Tangential- und in der wachstumsaktiven Zone die Radiär- und Übergangslamellen das Bild.

Bei S. 462/75 und S. 463/75 und weniger bei S. 485/75 erscheint die gesamte Corticalis von der inneren bis fast zur äußeren Oberfläche dermaßen stark von erweiterten Havers'schen Räumen durchlöchert, daß die Verlaufsrichtung der Lamellen nur erahnt (S. 463/75) bzw. nicht mehr erkannt werden kann (S. 462/75).

Bei den Tieren S. 462/75 und S. 463/75 sind besonders im kraniomedialen Corticalisbereich deutlich zwei bzw. drei etwa gleich breite und gleich stark mineralisierte, parallel zueinander angeordnete Corticalisschichten zu beobachten, die durch Knorpelgewebslagen mit stärker aufgelockerter lamellärer Struktur, die sich durch schmalere arrodiierte Lamellen und erweiterte, konfluierende Havers'sche Räume auszeichnen, voneinander getrennt werden.

Oberflächlich erfolgt um den 79. Lebenstag herum bei S. 485/75 und stellenweise auch bei S. 462/75 durch Apposition von Knochengewebe eine Verdickung der Lamellen. Dabei werden die Gefäßkanäle spaltförmig eingeengt.

Die Mineralisationsdichte innerhalb der Corticalis ist bei den einzelnen Tieren, mit Ausnahme der neugebildeten, schwächer mineralisierten Lamellen, gleich. Ein stärker mineralisiertes Zentrum in den einzelnen Lamellen ist stellenweise bei S. 485/75 und nur andeutungsweise bei S. 462/75 und S. 463/75 sichtbar. Die Osteozytenhöhlen nehmen nur bei S. 485/75 zum Markraum hin an Größe zu.

Periostale Oberfläche: Nach dem 79. Lebenstag werden an periostaler Oberfläche, die zu $\frac{2}{3}$ aus Tangential- und zu $\frac{1}{3}$ aus Radiär- und Übergangslamellen aufgebaut ist, im gesamten Bereich der Facies aspera neue, dicke Lamellen gebildet. Sie nehmen ohne sichtbaren Übergang als Verlängerung der älteren Lamellen zum Periost allmählich an Mineralisationsdichte ab (S. 463/75) oder sitzen durch unterschiedlichen Mineralisationsgrad scharf voneinander abgegrenzt, den vorhergehend gebildeten Lamellen auf (S. 485/75).

Exzentrischer Abbau am Markraum: Bis auf die an ihrer äußeren Oberfläche liegenden Lamellen wird die gesamte Corticalis bei allen Tieren vom osteoklastischen Abbau erfaßt, so daß außer einer schmalen Knochengewebsschicht am Periost bei S. 485/75 und S. 462/75 nur noch ein spongiöses, aus dünnen Lamellenfragmenten aufgebautes Gerüst bestehen bleibt. Da bei S. 463/75 die Erweiterung

der Havers'schen Räume durch starke Arrosion der Lamellen noch nicht so weit fortgeschritten ist, kann bei diesem Schwein eine bedeutend dickere Corticalis beobachtet werden. Bei allen Tieren können erweiterte gefäßführende Kanäle bis zu der am 79. Lebenstag gebildeten Knochengewebsschicht gesehen werden.

Gefäße mit verkalkten Wänden sind bei S. 463/75 häufig in den erweiterten Havers'schen Räumen im gesamten Bereich der Corticalis und bei S. 485/75 nur ausnahmsweise an ihrer inneren Oberfläche auffindbar.

Während der vollständige Abbau am Markraum bei S. 463/75 an seiner weitesten Stelle nur bis zu dem am 51. Lebenstag gebildeten Knochengewebe heranreicht, dringt er bei S. 485/75 gerade bis zum Anfang der am 65. und bei S. 462/75 bis in die am 79. Tag gesetzte Tetracyclinmarkierung vor. Dabei sind bei S. 485/75 und S. 462/75 vereinzelt noch Knochengewebsfragmente von dem am 51. bzw. 65. Lebenstag gebildeten Knochengewebe zu erkennen. Das bei S. 463/75 am 51., 65. und 79. Tag markierte Knochengewebe zeigt breitere fluoreszierende Banden, die einen weiteren Abstand voneinander haben als die bei S. 485/75 und S. 462/75 schmaleren und enger zusammenliegenden am 65. und 79. Tag gebildeten Knochengewebsschichten.

Der mittlere Durchmesser von Diaphyse und Markraum sowie die durchschnittliche Dicke der Corticalis beträgt bei S. 463/75 16,75 mm; 9,75 mm und 3,25 mm und bei S. 485/75 15,5 mm; 10,1 mm und 2,0 mm.

70. - 91. Behandlungstag:

Die in diesem Behandlungszeitraum untersuchten Tiere waren 121 (S. 591/75, S. 592/75, S. 594/75) und 131 Lebenstage (S. 593/75) alt.

Gefüge der Corticalis: Die Form der Femurdiaphyse und die Orientierung der Lamellen in der Corticalis entspricht derjenigen im vorangehend beschriebenen Behandlungszeitraum.

Dem älteren, bis zum 65. (S. 592/75, S. 594/75) bzw. 89. (S. 593/75) Lebenstag gebildeten Knochengewebe liegt eine dicke, weniger stark mineralisierte, ringförmig innerhalb der Corticalis verlaufende und nur stellenweise unterbrochene Lamellenlage auf. Sie liegt in der Mitte der Corticalis und erreicht nur selten ~~im~~ weniger wachstumsaktiven kranio-medialen Bereich die periostale Oberfläche. Diese Knochengewebsschicht, die die dicksten Lamellen enthält, besteht aus ein bis höchstens drei übereinanderliegenden Lamellen und wird mehr oder weniger deutlich vom älteren, stärker mineralisierten Knochengewebe abgesetzt, so daß eine Zweischichtigkeit der Corticalis gut erkennbar ist. Die darüberliegenden Lamellen nehmen periostwärts kontinuierlich an Dicke ab. Bei S. 591/75 sind die Lamellen der Corticalis überall gleich stark mineralisiert und bis auf die im Kambium des Periostes allmählich schmaler werdenden auch gleich breit. Die einzelnen Lamellen weisen zentral bei allen Schweinen einen Streifen erhöhter Mineralisationsdichte auf.

Die in der Corticalismitte gelegene und aus ein bis drei dicken Lamellen bestehende Lage ist in der

Zeit vom 65. bis 107. (S. 592/75, S. 594/75) bzw. 89. bis 117. (S. 593/75) Lebenstag gebildet worden und schließt vier (S. 592/75, S. 594/75) bzw. drei (S. 593/75) sehr schmale, dicht zusammenliegende Fluoreszenzbanden ein. Die zweite, am 51. (S. 592/75, S. 594/75) bzw. die dritte, am 75. Lebenstag gesetzte Markierung (S. 593/75) ist breiter und hat einen weiten Abstand zu den feinen, am 65., 79., 93. und 107. (S. 592/75, S. 594/75) bzw. am 89., 103. und 117. Lebenstag gesetzten Tetracyclinmarkierungen. Bei S. 591/75 sind fünf breite Markierungen mit gleichmäßigem Abstand zu beobachten. Die Höhlen der Osteozyten sind in marknaher Knochengewebsschicht bei allen Tieren am größten.

Periostale Oberfläche: Ungefähr $1/3$ (S. 594/75) bis $2/3$ (S. 591/75, S. 592/75, S. 593/75) der periostalen Oberfläche wird im kranialen Corticalisbereich von Tangential- bzw. $1/3$ bei S. 594/75 aus Radiär- und $1/3$ (S. 591/75, S. 592/75, S. 593/75, S. 594/75) im Gebiet der Facies aspera aus Radiär- und Übergangslamellen aufgebaut. Dabei lassen sich zwei verschiedene Strukturtypen von radiär orientierten Lamellen unterscheiden. Bei allen Tieren werden plumpe, querverbundene und meist an ihrer Spitze abgerundete Formen gefunden. Bei S. 593/75 treten am Labium tibiale und bei S. 594/75 im kraniomedialen Corticalisabschnitt zusätzlich noch schmale, parallel verlaufende und nicht durch Quertraversen verbundene Lamellen auf, die im Kabium des Periostes apikal fein auslaufen. Diese Lamellen sind nach dem 107. (S. 594/75) und nach dem 117. Lebenstag (S. 593/75) gebildet worden.

Exzentrischer Abbau am Markraum: Die bei S. 592/75, S. 593/75 und S. 594/75 glattrandige innere Oberfläche der Corticalis zeigt nur stellenweise an der Linea aspera und der ihr gegenüberliegenden Seite kleinere Resorptionsbuchten. In diesen Bereichen werden durch Apposition von weniger stark mineralisiertem Knochengewebe die kleinen Resorptionsbuchten abgedeckt. Außerdem ist hier direkt an den die innere Oberfläche begrenzenden Lamellen (S. 592/75, S. 593/75, S. 594/75) oder an den ihr vorgelagerten Knochengewebsfragmenten (S. 593/75) eine mehr (S. 593/75) oder weniger (S. 592/75, S. 594/75) lebhaftete Bildung von Knochenbälkchen zu beobachten, die bei S. 591/75 vermißt wird. Bei S. 591/75 wird die kaudolaterale Innenseite der Corticalis in großen, glattrandigen Resorptionslakunen abgebaut. Die sonst spaltförmig engen gefäßführenden Kanäle werden im marknahen Knochengewebe am Labium laterale stellenweise klein- bis großbuchtig erweitert.

Der exzentrisch gerichtete Abbau am Markraum hat bei S. 591/75, S. 592/75 und S. 594/75 das am 51. und bei S. 593/75 das am 75. Lebenstag gebildete Knochengewebe erfaßt. Dabei ist es zu 1/7 (S. 591/75), zu 2/3 (S. 592/75), zu 1/3 (S. 593/75) und zu 1/4 (S. 594/75) abgebaut worden. Die bei S. 591/75, S. 592/75 und S. 594/75 am 37. und bei S. 593/75 am 47. und 61. Tag gesetzten Tetracyclinmarkierungen sind vollständig der Knochenresorption anheimgefallen.

Einzelne erweiterte Gefäßkanäle können bei S. 591/75 in der am 65., bei S. 592/75 und S. 593/75 bis zu der am 107. bzw. am 117. Tag gebildeten Knochen-

gewebsschicht gefunden werden.

Der mittlere Durchmesser der Diaphyse und des Markraumes sowie die durchschnittliche Dicke der Corticalis betragen bei S. 592/75, S. 593/75 und S. 594/75 16,5 - 19,5 mm; 12,0 - 15,25 mm und 2,0 - 2,75 mm und bei S. 591/75 22,5 mm; 12,5 mm und 5,5 mm.

h 4) Zusammenfassung der Befunde

Auffallend ist bei allen Tieren die große, individuell bedingte Variationsbreite in der Struktur der Diaphysenquerschnitte. So konnten zwischen Kontrollschweinen mit intaktem C-Zellensystem und Kontrollschweinen, denen durch Thyreoidektomie das C-Zellensystem entfernt wurde, keine Unterschiede festgestellt werden.

Vergleicht man die Kontrolltiere mit den Schweinen, die Vitamin D₃ erhalten hatten, so ist kein Unterschied in der äußeren Form und in der Anordnung der Lamellen innerhalb der Corticalis sichtbar. Ein abweichendes Verhalten zeigt die Form der Lamellen in der Corticalis. Bei den Kontrolltieren sind sie gleichmäßig dick und nehmen zum Periost hin kontinuierlich an Dicke ab. Bei den mit Vitamin D₃ behandelten Schweinen werden die an Zahl verringerten Lamellen durch Apposition von Knochengewebe vergrößert. Sie sind Ausdruck eines vorübergehend verlangsamten Wachstums, dem eine verstärkte Wachstumsphase folgen kann, in der wieder vermehrt schmalere Lamellen mit geringerer Mineralisationsdichte gebildet werden. Dementsprechend verhalten sich Breite und Lokalisation der Tetracyclinmarkie-

rungen. Bei den Kontrolltieren sind sie, infolge ungehemmten Dickenwachstums der Femurdiaphyse, alle gleich breit und in ungefähr gleich weiten Abständen angeordnet. Unter Vitamin D_3 -Applikation stellen sich die in der Zeit des eingeschränkten Wachstums gebildeten Markierungen als schmale bis feine, dicht nebeneinanderliegende Banden dar, die einen weiteren Abstand zu den in einer wachstumsaktiven Periode gebildeten breiteren Tetracyclinmarkierungen haben. Außerdem können bei den mit Vitamin D_3 behandelten Schweinen die Bildung von sekundären Spongiosabälkchen an innerer Oberfläche, Vergrößerung der Osteozytenhöhlen in vornehmlich marknahen Corticalisabschnitten und Gefäße mit verkalkten Wandabschnitten beobachtet werden.

Der Vergleich zwischen den Schweinen, die Vitamin D_3 erhalten hatten, und den Schweinen, denen nach C-Zellenektomie Vitamin D_3 verabfolgt wurde, ergab vor allem Unterschiede in der Quantität des Knochengewebsabbaues.

In der Struktur der Corticalis zeigen die C-zellenektomierten Schweine eine stärkere, aber auch periodische Hemmung des umfangsvermehrenden Wachstums. Dabei besteht gleichzeitig eine verstärkte Bildung sekundärer Spongiosabälkchen am Markraum.

Die vom Markraum ausgehende buchtige Erweiterung der Havers'schen Räume reicht bei den Tieren mit fehlendem C-Zellensystem weiter in die äußeren Corticalisschichten vor als bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem.

Auch der modellierende Abbau am Markraum überwiegt unter Vitamin D₃-Applikation bei den C-zellen-ektomierten Schweinen in jedem Altersabschnitt gegenüber den anderen Schweinen.

Dementsprechend ist der Markraum bei den C-zellen-ektomierten Tieren weiter als bei den Tieren mit intaktem C-Zellensystem.

i) Befunde am Frontalschnitt durch das Caput femoris

i 1) Kontrollschweine mit und ohne C-Zellensystem

65. - 75. Lebenstag:

Es wurden zwei Tiere ohne (S. 391/75, S. 395/75) und ein Schwein mit (S. 61/75) C-Zellensystem untersucht.

Epiphysenfuge: Die Epiphysenfuge zeigt an der metaphysären Seite einen Säulenknorpel mit Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone, die sich wie 2 : 1 : 1 verhalten.

Die Eröffnung der Knorpelzellsäulen findet regelrecht, auf gleicher Höhe und in gerader Linie statt. Sie sind regelmäßig angeordnet und werden einzeln, nur selten zu zweit, in gemeinsamer Bucht eröffnet.

Primäre Spongiosa: Die primäre Spongiosa hat etwa die gleiche Länge wie die Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge. An die Knorpelrichtungspfeiler wird durch große kubische Osteoblasten Knochengewebe angeschichtet, das die ehemaligen Knorpelzellhöhlen mehr oder weniger ausfüllt. Bei S. 61/75 ist die Knochengewebsbildung ausgeprägter als bei S. 391/75 und S. 395/75. Die primären Spongiosabälkchen werden distal durch lebhafteste Osteochondroklasie zahlenmäßig reduziert. Die Persistierenden werden durch Apposition von Knochengewebe zu dichteren Spongiosabälkchen verschmolzen. Etwa an jedem ersten bis vierten Trabekel befindet sich mindestens ein Osteochondroklast.

Sekundäre Spongiosa: An die primäre Spongiosa schließt sich distal die Zone der weitmaschigeren sekundären Spongiosa mit dickeren Knochenbälkchen an. Diese Spongiosabälkchen zeigen in unterschiedlichem Ausmaß Apposition von Knochengewebe, so daß zunächst die Spongiosa insgesamt verdichtet wird. Aus diesem Bereich werden durch osteoklastischen Knochengewebsabbau weiter distal die trajektorieell orientierten Spongiosabälkchen herausmodelliert. Sie sind schmalere und längsverlaufende Trabekel, die in weiterem Abstand zueinander liegen und im Gegensatz zu der proximalen sekundären Spongiosa in vermindertem Maße An- und Abbau von Knochengewebe zeigen.

Corticalis: Im Bereich der metaphysären Corticalis grenzen an die Kambiumschicht des Periostes schmale, einzeln liegende, teils dickere zusammenhängende, aus mineralisiertem Knochengewebe und zentral eingeschlossenen Knorpelresten bestehende Spongiosabälkchen, die an ihrem freien Ende durch Osteoklasten abgebaut werden. Endostal werden sie durch Apposition von Knochengewebe zu einer festen Knochenmanschette verbunden. An der Oberfläche befinden sich kubische Osteoblasten in ein- bis vielschichtiger Lagerung, die Knochengewebe bilden. Die Knochengewebsbildung ist bei S. 61/75 gegenüber S. 391/75 und S. 395/75 etwas schwächer ausgeprägt, so daß die subperiostalen Abbauvorgänge deutlicher hervortreten.

Im diaphysären Bereich wird die Corticalis unter der straffen Fibroelastica des Periostes durch ein zell- und faserreiches Kambium abgedeckt. Vom Kambium werden schmale, langgestreckte Lamellen

gebildet, die untereinander in Zusammenhang stehend, weite, mit lockerem Fasergewebe fast vollständig ausgefüllte, Havers'sche Räume bilden. Diese sind durch spindelförmige (S. 61/75) bis kubische (S. 391/75, S. 395/75) Osteoblasten in ein- bis mehrschichtigen Belägen ausgekleidet. Die Osteoblastenbesätze bilden lamelläres Knochengewebe, das die Havers'schen Räume einengt. Dabei kommen abschnittsweise osteoide Säume vor.

Die geschlossene Corticalis mit spaltförmig engen Havers'schen Räumen zeigt am Markraum einen lebhaften osteoklastischen Knochengewebsabbau. Von dem Abbau sind sowohl die Innenseite der Corticalis als auch die marknahen Havers'schen Räume betroffen, die buchtig erweitert werden. An Stelle des abgebauten Knochengewebes findet sich eine fasrig-fibrozytäre Endostverbreiterung, wobei in größerer Anzahl Osteoklasten vorkommen. Bei S. 61/75 ist der Abbau deutlich vermindert.

84. - 103. Lebenstag:

Die Untersuchung wurde an zwei C-zellenektomierten Schweinen (S. 461/75, S. 483/75) und zwei Tieren mit intaktem C-Zellensystem (S. 1113/74, S. 197/75) durchgeführt.

Epiphysenfuge: Die Knorpelfuge zeigt an der metaphysären Seite regelmäßige Zellsäulen, deren oberes Ende deutlich als Proliferationszone ausgebildet ist. Durch Reifung und kontinuierliche Zellvergrößerung zur Eröffnungslinie hin, entsteht der Blasenknorpel. Es besteht ein Verhältnis von Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone von 2 : 1 : 1.

Primäre Spongiosa: Fast jede Knorpelzellsäule, die mit den Knorpelrichtungspfeilern in ihrer Länge übereinstimmt, wird einzeln und regelmäßig eröffnet, so daß die in Zusammenhang bleibenden knorpeligen Richtungspfeiler schmal und annähernd parallel distalwärts streben, um dort durch lebhafteste Osteochondroklasie, die bei allen Schweinen etwa gleich stark abläuft, numerisch reduziert zu werden. Durch Anlagerung von Osteoid durch kubische, teils vielschichtige Osteoblastenbesätze, erfolgt eine keulenförmige Verdickung und ein stellenweises Zusammenfließen der Knorpelgrundsubstanzstreifen am Übergang zur sekundären Spongiosa. In den Räumen zwischen den Knorpelrichtungspfeilern befinden sich lockeres Fasermark und besonders bei S. 1113/74 und S. 483/75 zahlreiche hyperämische Gefäße.

Sekundäre Spongiosa: In dieser Altersgruppe sind, bei sonst gleichartigem Verhalten der sekundären Spongiosa mit den Schweinen aus vorangehend beschriebener Altersgruppe, plumpere Spongiosabälkchen zu beobachten, die in der Metaphyse bei S. 1113/74 und S. 461/75 auch stärker mit Osteoblasten besetzt sind und breitere osteoide Säume an ihrer Oberfläche erkennen lassen. Bei den Schweinen S. 197/75 und S. 483/75 sind Knochengewebsanbau und Arrosion der Knochenbälkchen durch mehrkernige Osteoklasten weniger stark ausgeprägt.

Im proximalen Spongiosabereich sind die Markräume mit Fasergewebe und hyperämischen Gefäßen ausgefüllt, während im distal daran anschließenden Abschnitt myeloisches Gewebe mit darin auftretenden Fettzellen und Megakaryozyten das Knochenmark bilden. Diaphysär überwiegt das Fettmark, dem

myeloische Gewebsanteile beigemischt sind.

Corticalis: Das histologische Bild im meta- und diaphysären Corticalisbereich von S. 1113/74, S. 461/75, S. 197/75 und S. 483/75 gleicht dem der Schweine aus vorhergehend beschriebener Altersgruppe.

Die im metaphysären Abschnitt der Corticalis von Fibroblasten und kollagenen Fasern umgebenen Trabekel werden an ihrer Oberfläche mit ein- bis vielschichtigen Belägen flachkubischer, meist aktiver kubischer Osteoblasten besetzt, die bis auf S. 197/75, bei dem weniger osteoides Gewebe gebildet wird, Knochengrundsubstanz in unterschiedlich breiten, meist flachen Schichten an die Knochenbälkchen anlagern. Dabei findet im Kambium des Periostes bei S. 1113/74, S. 461/75 und S. 483/75 ein stärkerer Abbau der Lamellen durch große vielkernige Osteoklasten als bei S. 197/75 statt.

Diaphysär werden auch in dieser Gruppe die Gefäßkanäle mit zunehmendem Abstand von der äußeren Oberfläche der Corticalis enger und erst wieder in dem am Markraum angrenzenden Knochengewebe durch lebhaft osteoklastische Arrosion der Lamellen weiter. Während die großbuchtig erweiterten gefäßführenden Kanäle (S. 1113/74, S. 483/75) im marknahen Knochengewebe neben kleinen und großen Osteoklasten, randständigen Osteoblasten und Erythrozyten noch myeloisches, Fett- und Fasermark enthalten, beinhalten die infolge geringerer osteoklastischer Aktivität meist kleinbuchtig erweiterten Havers'schen Räume von S. 461/75 und S. 197/75 nur faserige Gewebbestandteile. Sowohl in periostaler als auch

endostaler Corticalisschicht überwiegen Osteoblastenbesatz und Anbau von Knochengewebe bei S. 461/75, S. 483/75 und S. 1113/74 deutlich gegenüber S. 197/75.

121. - 131. Lebenstag:

Es wurden zwei Schweine mit intaktem (S. 434/75, S. 435/75) und zwei weitere (S. 589/75, S. 590/75) mit fehlendem C-Zellensystem untersucht.

Epiphysenfuge: Bei S. 589/75 und S. 435/75 ist gegenüber S. 590/75 und S. 434/75 in dem betrachteten Abschnitt eine wellig verlaufende Knorpelfuge zu beobachten, so daß die Knorpelzellsäulen nicht immer senkrecht zur Eröffnungslinie, sondern stellenweise parallel zu dieser angeordnet sind und alle dazwischenliegenden Richtungen einnehmen können. Dementsprechend orientieren sich die knorpeligen Richtungspfeiler und fehlen dort, wo der Säulenknorpel horizontal zur Eröffnungslinie verläuft.

Die Epiphysenfuge ist bei S. 589/75 und S. 435/75 unregelmäßig breit und bei S. 435/75 insgesamt schmaler als bei allen anderen Kontrollschweinen. Im Gegensatz zu S. 589/75, S. 590/75 und S. 434/75, bei denen Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone ein Verhältnis von 2 : 1 : 1 aufweisen, ist bei S. 435/75 eine bedeutend kürzere Proliferationszone zu beobachten.

Primäre Spongiosa: Bei den Schweinen S. 434/75 und S. 435/75 sind die Richtungspfeiler kürzer als die Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge, während sie bei S. 589/75 überwiegend länger bzw. bei S. 590/75 gleich lang sind.

Die Eröffnung der Knorpelzellsäulen erfolgt bei allen Schweinen einzeln oder oft zu zweit oder dritt gemeinsam in größeren Buchten, so daß entweder parallel verlaufende schmale Richtungspfeiler bestehen bleiben, die oft in ihrem Verlauf unterbrochen und durch Anlagerung von Osteoid querverbunden werden bzw. unregelmäßig verzweigte Knorpelfortsätze entstehen. Die Eröffnung findet bei den Schweinen S. 589/75 und S. 590/75 im Gegensatz zu S. 434/75 und S. 435/75 auf gleicher Höhe statt. Stellenweise werden bei allen Tieren schollig zerfallene Knorpelnekrosen in breiten Lagen direkt an der Epiphysenfugenscheibe gesehen. In diesen Abschnitten sind meistens keine oder durch Chondroklasten stark abgebaute Knorpelgrundsubstanzfortsätze zu entdecken. Öfters sind streifenförmige Nekrosen der Knorpelmatrix zwischen den Knorpelzellsäulen zu erkennen.

Die Bälkchen der primären Spongiosa erscheinen bei S. 589/75 und S. 590/75 durch einen stärkeren Osteoblastenbesatz und breitere Anschichtung von osteoidem Gewebe dicker als bei S. 434/75 und S. 435/75. Am Übergang zur sekundären Spongiosa werden sie durch lebhafteste Osteochondroklasie, die bei allen Schweinen etwa gleich stark ausgeprägt ist, abgebaut.

Sekundäre Spongiosa: Die sekundäre Spongiosa entspricht in ihrem Aufbau, ihrer Bälkchenstruktur und ihrem Markgewebe in den einzelnen Spongiosazonen der bei den Schweinen in den ersten beiden Altersgruppen beschriebenen.

Die Dichte des Besatzes an den Knochenbälkchen und die Aktivität dieser Osteoblasten, die im proximalen Spongiosabereich am größten ist und sich in Form von

überwiegend plumpen, kubischen Osteoblasten, die in ein- bis vielschichtiger Anordnung meist flache osteoide Säume bilden, darstellt, nimmt im diaphysären Bereich der sekundären Spongiosa ab. Insgesamt überwiegt der Knochengewebsabbau bei S. 589/75 und S. 590/75 gegenüber S. 434/75 und S. 435/75.

Ein bei allen Tieren etwa gleich starker Abbau von Knochengewebe durch große mehrkernige Osteoklasten ist in dem an die primäre Spongiosa grenzenden Bereich zu beobachten, während an den im diaphysären Spongiosabereich liegenden Bälkchen die Arrosion durch kleine Osteoklasten bei S. 590/75 und S. 435/75 etwas lebhafter als bei S. 589/75 und S. 434/75 ausgeprägt ist.

Corticalis: Sowohl der metaphysäre als auch der diaphysäre Bereich der Corticalis stellt sich in dieser Altersgruppe wie vorhergehend beschrieben dar.

Im metaphysären Abschnitt der Corticalis sind bei den Schweinen S. 1113/74, S. 461/75, S. 483/75, S. 589/75 und S. 590/75 Form und Besatz von Osteoblasten, Anlagerung von Osteoid an die Knochenbälkchen und Ausmaß der Osteoklasie etwa gleich. Bei S. 434/75 und S. 435/75 bedecken spindelförmige bis flachkubische Osteoblasten in meist einschichtiger Lage die Bälkchenoberfläche, ohne osteoide Säume erkennen zu lassen. Es findet ein starker Abbau der Lamellen bei S. 589/75, S. 590/75 und S. 434/75 und in geringerem Umfang bei S. 435/75 durch große vielkernige Osteoklasten statt.

Die weiten und langen, subperiostal liegenden und mit Fasergewebe angefüllten Havers'schen Räume im diaphysären Corticalisbereich weisen an ihrer Oberfläche überwiegend spindelförmige bis flachkubische, stellenweise hintereinandergereihte (S. 435/75, S. 590/75) bzw. flachkubische bis plumpe und aktive, perlschnurartig angeordnete Osteoblasten in ein- bis zweischichtiger Lage (S. 434/75, S. 589/75) auf, die keine oder kaum sichtbare (S. 435/75, S. 590/75) bzw. mehr oder weniger breite osteoide Säume bilden (S. 434/75, S. 589/75).

Die innere Oberfläche der Corticalis erscheint stark zerklüftet. Die gefäßführenden Kanäle werden stellenweise großbuchtig von kleinen Osteoklasten erweitert. Sie enthalten lockeres Fasergewebe, Osteoklasten und werden nur abschnittsweise, wie die endostale Oberfläche, von ein-, selten mehrschichtigen Belägen meist spindelförmiger bis flachkubischer, weniger kubischer Osteoblasten bedeckt. Die osteoklastische Resorption des Knochengewebes ist bei S. 589/75 und S. 590/75 etwas stärker als bei S. 434/75 und S. 435/75 ausgeprägt.

i 2) Schweine mit Hypervitaminose D₃

28. Behandlungstag:

Die in dieser Gruppe untersuchten Schweine (S. 1024/74, S. 1025/74, S. 1026/74) waren 56 Tage alt.

Epiphysenfuge: Die Epiphysenfuge weist an ihrer metaphysären Seite regelmäßige Knorpelzellsäulen auf, deren proximales Ende deutlich als Proliferationszone ausgebildet ist. Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone verhalten sich wie 2 : 1 : 1.

Die Epiphysenfuge ist bei S. 1024/74 und S. 1025/74 infolge Verkürzung des Säulenknorpels gegenüber der Kontrollschweine nur geringfügig schmaler. Die Knorpelgrundsubstanz ist in den Eröffnungszonen und zwischen den Knorpelzellsäulen gleichmäßig intensiv mineralisiert.

Primäre Spongiosa: Die Knorpelzellsäulen werden auf gleicher Höhe und überwiegend einzeln, nur selten zu zweit in gemeinsamer Bucht eröffnet. Dementsprechend bleiben schmale, parallel verlaufende Knorpelgrundsubstanzstreifen stehen. Diese werden erst an ihrem distalen Ende durch Apposition von mineralisiertem bzw. osteoidem Knochengewebe durch plumpe Osteoblasten in ein- bis mehrschichtiger Anordnung, nach numerischer Reduzierung durch mehrkernige Osteochondroklasten, verbreitert. An ihrem proximalen Abschnitt lassen die Knorpelrichtungspfeiler, trotz Besatzes mit kubischen Osteoblasten, nur stellenweise sehr dünne osteoide Säume erkennen. Zwischen den Trabekeln breitet sich lockeres

Fasermark aus, das zahlreiche hyperämische Gefäße umspinnt.

Bei S. 1026/74 sind die Bälkchen der primären Spongiosa bedeutend länger als die Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge, während sie bei S. 1024/74 und S. 1025/74 gleich lang sind. Durch starke osteochondroklastische Aktivität, die bei allen Tieren in ungefähr gleichem Ausmaß abläuft, wird bei S. 1026/74 am Übergang zur sekundären Spongiosa der anfangs unterdrückte Knorpel- und Knochengewebsabbau nachgeholt. An der Eröffnungslinie befindet sich in jeder zweiten bis vierten Bucht ein polynukleärer Chondroklast.

Sekundäre Spongiosa: An die primäre Spongiosa schließt sich die unterschiedlich breite sekundäre Spongiosa an. Die sekundäre Spongiosa ist nicht gleichmäßig beschaffen, sondern es finden sich bandförmig und parallel zur Epiphysenfuge verlaufend, aufgelockerte und dichtere Zonen, die nur undeutlich gegeneinander abzugrenzen sind. Die rhythmische Anordnung dieser Zonen beginnt an der primären Spongiosa mit einem aufgelockerten (S. 1024/74, S. 1025/74) bzw. einem dichteren (S. 1026/74) Spongiosaband. Die Auflockerung ist dadurch entstanden, daß in diesem Bereich, gegenüber den dichteren Zonen, eine größere Anzahl primärer Spongiosabälkchen abgebaut worden sind, so daß die sekundären Spongiosabälkchen weiter auseinanderliegen. Entsprechend der stärkeren Reduktion der Trabekelzahl durch Abbau, treten in größerer Anzahl Resorptionslakunen auf, die aber größtenteils bereits durch angelagertes Knochengewebe abgedeckt sind.

Die metaphysär darauffolgende bälkchendichtere Zone ist dadurch entstanden, daß weniger primäre Spongiosabälkchen dem Abbau anheimgefallen sind, so daß diese Zone aus einer größeren Anzahl dichter gelagerter Bälkchen besteht. Dabei werden sie durch Anschichtung von Knochengewebe geflechtartig miteinander verbunden.

Daran schließt sich erneut metaphysär eine weniger bälkchendichte Zone an, gefolgt von einem bälkchendichten Spongiosaband (S. 1024/74, S. 1025/74). Insgesamt wurden drei (S. 1025/74, S. 1026/74) bis vier (S. 1024/74) verdichtete Spongiosazonen beobachtet.

Die Bälkchen der trabekeldichten und -aufgelockerten Spongiosabereiche enthalten einen knorpeligen Kern, an den lamellär geschichtetes, durch basophile Kittlinien abgesetztes Knochengewebe angelagert wird. Basophile Grundsubstanztröpfchen in dichter und lockerer Anordnung im Zytoplasma von Osteozyten und im Knochengewebe sowie basophil konturierte Abbaubuchten, Knochenzellhöhlen und -kanälchen mit verbreiterten Grenzscheiden lassen die Spongiosabälkchen intensiv dunkelviolett erscheinen. Ihre Oberflächen werden oftmals von breiten Lagen gering mineralisiertem oder osteoidem Gewebe bedeckt, das normale Osteozyten und keine basophilen Substanzen aufweist. Flachkubische bis kubische Osteoblasten sind in ein- bis mehrschichtigem Besatz anzutreffen. Die engen bzw. weiteren Markräume der bälkchendichten bzw. bälkchenärmeren Spongiosazonen sind infolge faserig-fibrozytärer Endostverbreiterung mit lockerem Fasermark ausgefüllt.

Zum Markraum hin erfolgt der Übergang in dickere, meist einzeln liegende Trabekel, die zum zentralen Markraum hin weiter an Dicke und Zahl abnehmen. Sie weisen in geringerem Umfang basophile Strukturen auf und bilden weitlumige Markräume, die neben myeloischem und faserigem Gewebe noch zahlreiche hyperämische Gefäße, Megakaryozyten und distal auch Fettzellen enthalten. Auffällig sind hier das fasrig verbreiterte Endost und die perivaskuläre Faservermehrung. Überwiegend ein- und abschnittsweise mehrschichtige Beläge aus flachkubischen bis plumpen Osteoblasten bedecken die Trabekeloberfläche.

Die Bälkchen der gesamten sekundären Spongiosa werden stellenweise durch lebhafte osteoklastische Arrosion abgebaut.

Corticalis: Im metaphysären Corticalisbereich befinden sich plumpe, untereinander in Verbindung stehende Spongiosabälkchen, die in ihrem Aufbau und in ihren basophilen Eigenschaften denen der sekundären Spongiosa gleichen. Sie werden überwiegend von spindeligen, nur stellenweise von haufenförmig angeordneten kubischen Osteoblasten besetzt und an ihrem freien Ende im Kambium des Periostes durch lebhafte (S. 1024/74) bzw. geringgradige (S. 1025/74, S. 1026/74) Osteoklasie abgebaut. In diesem Gebiet, das reich an großen Fibroblasten und kollagenen Fasern ist, sind perivaskulär faserbildende Zellen mit basophil tingiertem Zytoplasma und feintropfig basophilen Grundsubstanzabsonderungen zu beobachten. Diese konfluieren und ummanteln in unterschiedlich dicken dunkelvioletten Schichten die Knochenbälkchen. Im distalen Bereich der Metaphyse werden ganze Lamellen aus abnorm basophiler Grundsubstanz geflecht-

artig gebildet, in denen die großen Osteozyten Lakunen und Canaliculi mit verbreiterten Grenzscheiden zeigen. Sie werden besonders deutlich am Übergang zur Diaphyse von breiten osteoiden Säumen umgeben, denen plumpe Osteoblasten aufgelagert sind. Bei S. 1026/74 sind die abnorme Grundsubstanzbildung und die Alteration an den Osteozyten geringer ausgeprägt.

Im diaphysären Bereich stellt sich die geschlossene Corticalis mit engen Havers'schen Räumen, die erst im marknahen Knochengewebe durch osteoklastischen Abbau stellenweise, meist kleinbuchtig erweitert werden, dar.

Unter der straffen Fibroelastica und der fibroblastenreichen Kambiumschicht des Periostes liegt eine kompakte Knochengewebsschicht mit untereinander verschmolzenen Lamellen, die kurze, enge und ovale (S. 1024/74, S. 1026/74) bzw. etwas längere und weitere (S. 1026/74) Havers'sche Räume bilden und mehr (S. 1026/74) oder weniger (S. 1024/74, S. 1025/74) faseriges Gewebe enthalten. Sie sind abschnittsweise mit überwiegend flachkubischen aneinandergereihten Osteoblasten ausgekleidet (S. 1024/74, S. 1025/74). Bei S. 1026/74 ist der Osteoblastenbesatz mit flachen bis kubischen Formen geringfügig stärker ausgebildet. Es können nur stellenweise schmale osteoide oder zartviolette Säume, die basophile Grundsubstanztröpfchen in feinstaubiger Anordnung zeigen, beobachtet werden.

Die innere Oberfläche der Corticalis wird durch eine forcierte lakunäre Resorption durch mehrkernige Osteoklasten stark zerklüftet, wobei die mark-

nahen Havers'schen Räume meist klein-, selten großbuchtig erweitert werden. Sie enthalten neben vereinzelt auftretenden Osteoklasten, Fibroblasten und -zyten auch basophile Grundsubstanztropfen feinverteilt im Fasergewebe. Das Endost ist fasrig-fibrozytär verbreitert und bildet verschieden dicke Säume basophilen Knochengewebes. Die Osteoblasten sind schmal und spindelförmig.

49. - 56. Behandlungstag:

Es wurden drei 84 Tage alte Schweine (S. 1110/74, S. 1111/74, S. 1112/74) untersucht.

Epiphysenfuge: Die Knorpelzellsäulen sind hier noch etwas kürzer als die bei 28tägiger Behandlungsdauer, so daß die Epiphysenfuge in dieser Tiergruppe weiterhin in ihrer Breite reduziert wurde.

Der Fugenknorpel besteht aus regelmäßigen Zellsäulen, deren Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone sich wie 2 : 1 : 1 verhalten. Dabei lassen die großen Zellen des Blasenknorpels in ihrem Zytoplasma zahlreiche helle Vakuolen erkennen. Die Knorpelgrundsubstanz ist intensiv mineralisiert.

Primäre Spongiosa: Die mit den Knorpelzellsäulen gleich langen knorpeligen Richtungspfeiler (S. 1111/74, S. 1112/74) sind bei S. 1110/74 kürzer als der Säulenknorpel. Die Eröffnung der Knorpelzellsäulen erfolgt bei allen Schweinen überwiegend einzeln, nur stellenweise zu zweit (S. 1110/74, S. 1111/74) bzw. öfter zu zweit oder dritt (S. 1112/74) gemeinsam in einer Bucht. Sie findet auf gleicher Höhe (S. 1111/74, S. 1112/74) und nur bei S. 1110/74 unterschiedlich tief statt. Daher

bleiben die am Übergang zur sekundären Spongiosa einen lebhaften osteoklastischen Abbau zeigenden und parallel verlaufenden knorpeligen Richtungspfeiler in größerer Anzahl stehen. Bei S. 1112/74 weisen die wechselnd langen Knorpelgrundsubstanzstreifen stellenweise, infolge gruppenweiser Eröffnung des Säulenknorpels, einen größeren Abstand zueinander auf. Zwischen und an den Knorpelpfeilern ist eine Ablagerung von osteoidem Gewebe in breiten Streifen zu beobachten, so daß die primäre Spongiosa aus zahlreichen plumpen, unregelmäßig geformten und oft untereinander verbundenen Bälkchen besteht.

Sekundäre Spongiosa: An die primäre Spongiosa schließt sich distal eine Zone mit nur vereinzelt liegenden (S. 1110/74) bzw. miteinander verbundenen (S. 1111/74, S. 1112/74), meist langgestreckten (S. 1110/74, S. 1112/74) bzw. plumpen (S. 1111/74) Knochenbälkchen an, die durch ihren großen Abstand untereinander sehr weite Markräume bilden. Diese sind mit lockerem Fasermark, zahlreichen hyperämischen Gefäßen und myeloischem Gewebe ausgefüllt. Die Trabekel lassen in geringem Ausmaß basophil erscheinende Knochenzellhöhlen und -kanälchen, feintropfige Grundsubstanzabsonderungen und Kittlinien zwischen dem lamellär geschichteten Knochengewebe erkennen. Die Bälkchenoberfläche ist mit spindeligen (S. 1110/74) und nur stellenweise plumpen, kubischen Osteoblasten und vereinzelt auftretenden Osteoklasten besetzt (S. 1111/74, S. 1112/74). Dieser, sich direkt an die primäre Spongiosa anschließende Bereich bälkchenarmer aufgelockerter Spongiosastruktur fehlt den Tieren mit 28tägiger Behandlungsdauer.

Der diaphysär angrenzende, vermehrt basophile Strukturen enthaltende Spongiosabereich besteht aus drei (S. 1110/74, S. 1112/74) bzw. drei bis vier (S. 1111/74) dicht aufeinanderfolgenden bälkchen-dichten Zonen, die aus geflechtartig verbundenen und enge Markräume bildenden Knochenbälkchen aufgebaut sind. Diese werden nur undeutlich, wie bei S. 1024/74, S. 1025/74 und S. 1026/74, durch dazwischenliegende Spongiosazonen, die infolge geringerer Bälkchendichte etwas weitere Markräume bilden und daher aufgelockert erscheinen und wie die trabekeldichtereren Bereiche bandförmig und parallel zur Epiphysenfuge verlaufen, voneinander getrennt. Bei S. 1110/74 ist eine deutliche Trennung der beiden proximalen, von insgesamt drei dichten Spongiosabändern durch eine breite Zone mit nur vereinzelt auftretenden Trabekeln, die weitlumige Markräume entstehen lassen, zu beobachten.

Der sich zum zentralen Markraum hin anschließende Spongiosabereich besteht proximal aus dickeren, einzeln liegenden Spongiosabälkchen, die distal weiter an Dicke abnehmen und in Corticalisnähe unregelmäßig verzweigte, kleine neugebildete Spongiosabälkchen an ihrer Oberfläche erkennen lassen. Sie weisen stellenweise einen großzelligen Osteoblastenbesatz mit flacher Anschichtung von Osteoid auf, zeigen ein stärker mineralisiertes Zentrum und enthalten die gleichen basophilen Strukturen wie die zuvor gebildeten, älteren Knochenbälkchen.

Ansonsten gleicht das histologische Bild der gesamten sekundären Spongiosa dem der Schweine mit 28tägiger Behandlungsdauer.

Corticalis: Der metaphysäre Corticalisbereich entspricht dem der vorhergehend beschriebenen Tiergruppe. Es werden lediglich die Spongiosabälkchen von S. 1111/74 und S. 1112/74 abschnittsweise von hellen, durch eine basophile Kittlinie vom übrigen Knochengewebe deutlich abgesetzten, gering mineralisierten bzw. osteoiden Säumen umgeben, die frei von basophilen Substanzen sind. Der osteoklastische Knochengewebsabbau findet nur in geringem Umfang statt.

Im proximalen Abschnitt der Diaphyse werden die oberflächlichen Lamellen der Kompakta von basophilen Auflagerungen bedeckt, die lamellenförmig unter Umgehung der Gefäße des periostalen Kambiums gegen das Periost vordringen. Dabei nimmt die Dichte der eingelagerten basophilen Strukturen kontinuierlich ab. Die unter der straffen Fibroelastica liegenden Lamellen zeigen nur noch in ihrem Zentrum eine schwache Basophilie. Sie werden hier von dicken osteoiden Säumen umgeben, denen plumpe Osteoblasten aufgelagert sind. Das den kompakten Knochen bedeckende, sich dunkelvioletts darstellende geflechtartige Knochengewebe enthält basophile Grundsubstanztröpfchen in dichter Anordnung und große Osteozyten mit verbreiterten basophilen Grenzscheiden an den Lakunen und Canaliculi. Nur unmittelbar unter der Fibroelastica des Periostes sind Osteozyten mit basophil körnigem Zytoplasma, aber ohne basophile Konturierung der Grenzscheiden erkennbar.

Weiter distal läuft die gut die halbe Corticalisdicke einnehmende neugebildete Lamellenschicht, allmählich schmaler werdend, aus und bildet hier subperiostal dicke, untereinander in Zusammenhang ste-

hende Lamellen, die parallel zur Corticalisoberfläche verlaufen und weite, langgestreckte Havers'sche Räume entstehen lassen. Diese sind mit spindelförmigen bis flachkubischen Osteoblasten besetzt und mit lockerem Fasergewebe ausgefüllt. Die darunterliegende geschlossene Corticalis zeigt spaltförmig enge, zum Markraum hin kleinbuchtig erweiterte Gefäßkanäle.

An der inneren Oberfläche der Corticalis und den daran angrenzenden Havers'schen Räumen ist das mit spindelförmigen Osteoblasten besetzte Endost fasrig-fibrozytär verbreitert und bildet unterschiedlich breite Säume basophilen Knochengewebes. In den schmalen und langgestreckten, nur ausnahmsweise konfluierenden gefäßführenden Kanälen können vereinzelt meist kleine, mehrkernige Osteoklasten beobachtet werden.

70. - 91. Behandlungstag:

Die in dieser Gruppe untersuchten Schweine wiesen ein Lebensalter von 98 (S. 196/75, S. 198/75) bzw. 119 (S. 419/75) Tagen auf.

Epiphysenfuge: Die Epiphysenfuge besteht an ihrer metaphysären Seite aus regelmäßigen (S. 196/75, S. 198/75) bzw. unregelmäßigen (S. 419/75) Knorpelsäulen, zwischen denen die Knorpelgrundsubstanz intensiv mineralisiert ist. Es besteht ein Verhältnis von Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone von 2 : 1 : 1 (S. 196/75, S. 198/75) bzw. von 2 : 1 : 0,5 (S. 419/75). Bei S. 419/75 ist die Blasenknorpelzone deutlich verkürzt. Stellenweise zeigen sich bei S. 196/75 und S. 419/75 vakuoläre Blasenknorpelzellen.

Die mit den Schweinen aus 49 - 56tägiger Behandlungsgruppe gleich dicke Knorpelfuge (S. 196/75, S. 198/75) ist bei S. 419/75 infolge Verkürzung des Säulenknorpels geringfügig schmaler.

Primäre Spongiosa: Die Knorpelrichtungspfeiler haben im Vergleich zu den Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge bei S. 196/75 und S. 198/75 die gleiche Länge oder sind abschnittsweise etwas kürzer. Sie sind bei S. 419/75 in ihrer Länge nicht abschätzbar, da zahlreiche knorpelige Richtungspfeiler an ihrem distalen Ende durch geringe Chondroklasie nicht oder nur unvollständig abgebaut werden und mehr oder weniger ohne deutliche Trennung in die Bälkchen der sekundären Spongiosa übergehen. Insgesamt erscheinen sie länger als die Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge.

Bei allen Tieren findet die Eröffnung der Knorpelzellsäulen auf gleicher Höhe und nur stellenweise unterschiedlich tief statt. Sie erfolgt bei S. 196/75 und S. 198/75 überwiegend einzeln, weniger zu zweit oder dritt in gemeinsamer Bucht, so daß die Knorpelgrundsubstanzfortsätze meist in dichter Anordnung, parallel zueinander verlaufend, stehen bleiben. Bei S. 419/75 werden die Knorpelzellsäulen nicht einzeln, sondern gruppenweise in größeren Buchten eröffnet. Dabei werden die einen weiten Abstand voneinander aufweisenden Knorpelrichtungspfeiler in ihrem Verlauf oftmals unterbrochen, wobei sie unterschiedlich lang erscheinen. Trotz klein- bis großzelliger Osteoblastenbesätze wird ein kaum die ehemaligen Resorptionsbuchten füllendes Knochengewebe an die Knorpelpfeiler angeschichtet.

Dementsprechend tritt eine Verbreiterung an ihrem freien Ende weniger deutlich in Erscheinung. Bei S. 419/75 sind überwiegend spindelförmige Osteoblasten anzutreffen. Bei diesem Schwein ist nur eine geringe Chondroklasie zu beobachten, während sich bei S. 196/75 und S. 198/75 an jedem Knorpelrichtungspfeiler am Übergang zur sekundären Spongiosa mindestens ein mehrkerniger Osteo- bzw. Chondroklast befindet.

Sekundäre Spongiosa: Auch bei den Schweinen in dieser Behandlungsgruppe sind alternierend dichtere und aufgelockerte Spongiosazonen, die bandförmig und parallel zur Knorpelfuge verlaufen und nur undeutlich voneinander getrennt werden, zu beobachten. Sie bilden eine sehr schmale (S. 419/75) bzw. breitere (S. 196/75, S. 198/75) sekundäre Spongiosa. Dabei schließt sich an die primären Spongiosabälkchen entweder eine dichtere (S. 419/75) oder eine weniger dichte Spongiosazone (S. 196/75, S. 198/75) an. Die durch mehr oder weniger starken Abbau der primären Spongiosabälkchen entstandenen bälkchenärmeren und bälkchendichteren Spongiosazonen entsprechen in ihrem Aufbau bei S. 196/75 und S. 419/75 denen der vorhergehend beschriebenen Tiergruppen. S. 198/75 zeigt längere, dickere, einzeln liegende oder stellenweise untereinander verbundene Knochenbälkchen, die durch ihren großen Abstand voneinander weitlumige Markräume bilden. Im Gegensatz zu S. 196/75 und S. 419/75 sind bei S. 198/75 die verdichteten gegenüber den aufgelockerten Spongiosazonen weniger durch verminderten Abbau der primären Spongiosabälkchen, sondern vielmehr durch eine stärkere Ansichtung von gut mineralisiertem Knochengewebe an die Trabekel entstanden. Dementsprechend

sind die oft konfluierenden Bälkchen in den verdichteten Zonen dicker als in den aus einzeln liegenden und schmaleren Knochenbälkchen bestehenden aufgelockerten Spongiosabereichen. Die weiten Markräume werden in den dichteren Zonen etwas stärker durch Apposition von Knochengewebe an die Trabekel eingengt als in den weniger dichten Bereichen. Insgesamt sind zwei (S. 198/75, S. 419/75) bzw. vier (S. 196/75) schmale bandförmige Spongiosaverdichtungen zu erkennen, die bei S. 196/75 und S. 419/75 dicht aufeinander folgen und bei S. 198/75 weit voneinander entfernt sind. Sie bestehen, ebenso wie die aufgelockerten Spongiosabereiche, aus Knochenbälkchen, die aus lamellär geschichtetem, durch basophile Kittlinien abgesetztem Knochengewebe, das basophile Strukturen enthält, aufgebaut sind und an ihrer Oberfläche von überwiegend spindelförmigen (S. 419/75) bzw. schmalen bis flachkubischen Osteoblasten (S. 196/75, S. 198/75) bedeckt werden. Bei S. 198/75 tritt die Bildung basophilen Knochengewebes nur undeutlich in Erscheinung. Es findet ein geringer (S. 196/75, S. 198/75) bis stellenweise lebhafter (S. 419/75) Knochengewebsabbau statt. Die Markräume sind in den verdichteten Spongiosabereichen infolge fasrig-fibrozytärer Endostverbreiterung mit lockerem Fasermark und vereinzelt auftretenden hyperämischen Gefäßen (S. 196/75, S. 198/75, S. 419/75) bzw. in den aufgelockerten Zonen mit Faser- und vorwiegend myeloischem Gewebe, das distal auch Fettzellen enthält, angefüllt (S. 196/75, S. 198/75).

Im diaphysären Spongiosabereich befinden sich, von Faser-, myeloischem und Fettmark umgeben, zum zentralen Markraum an Umfang abnehmende Trabekel,

deren Struktur, Osteoblastenbesatz und osteoklastische Arrosion den im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Knochenbälkchen gleichen. In den von ihnen gebildeten Spongiosaräumen findet, wie bei den Schweinen mit 49 - 56tägiger Behandlungsdauer, in Nähe der kompakten Knochenabschnitte eine Neubildung von Knochenbälkchen statt.

Corticalis: In der metaphysären Corticalis ist bei S. 419/75 eine extrem starke Neubildung geflechtartiger, intensiv basophiler Lamellen zu beobachten, die bereits dicht unterhalb der Epiphysenfuge im periostalen Kambium beginnt. Von hier aus ziehen die aus konfluerten Mucopolysacharidpartikeln und darin eingeschlossenen Osteozyten bestehenden Lamellen als breites Band distalwärts, um diaphysär in einen feinen basophilen Streifen, der den oberflächlichen Lamellen der Kompakta aufgelagert ist, auszulaufen. Kleinere Gefäße werden von massiven Mänteln aus konfluerten Grundsubstanztröpfchen röhrenförmig umgeben.

Bei S. 196/75 und S. 198/75 werden die von Osteoid umhüllten Lamellen aus basophilem Knochengewebe in viel geringerem Ausmaß erst am Übergang zur diaphysären Corticalis gebildet, wobei sie bei S. 196/75 nur schwach basophil tingiert erscheinen. Die mit spindelförmigen (S. 419/75), flachkubischen (S. 196/75, S. 198/75) und stellenweise kubischen (S. 198/75) Osteoblasten besetzten Spongiosabälkchen werden an ihrem freien Ende nur von wenigen Osteoklasten abgebaut.

Im diaphysären Bereich der Corticalis ist unter der zell- und faserreichen Kambiumschicht des Periostes

bei S. 198/75 eine kompakte Corticalisstruktur mit spaltförmig engen, nur subperiostal schmalen und langgestreckten, parallel zur Oberfläche verlaufenden Havers'schen Räumen zu beobachten, während sie bei S. 196/75 und S. 419/75 eine deutliche Zweischichtigkeit aufweist.

Die periostal liegende Knochengewebsschicht zeigt runde, ovale, oft konfluierende enge (S. 419/75) bzw. vielgestaltig weite Havers'sche Räume (S. 196/75). Die zweite, etwa gleich dicke markraumnahe Corticalisschicht wird durch eine feine (S. 419/75) bzw. diffuse (S. 196/75) basophile Kittlinie von der ersten getrennt. Sie läßt spaltförmig enge (S. 419/75) bzw. enge (S. 196/75), zur inneren Oberfläche kleinbuchtig (S. 419/75) bzw. großbuchtig (S. 196/75) erweiterte und vereinzelt zusammenfließende gefäßführende Kanäle erkennen.

Die ans fibroblastenreiche Kambium des Periostes grenzenden Havers'schen Räume sind mit spindelförmigen (S. 419/75), überwiegend flachkubischen (S. 198/75) bzw. stellenweise kubischen (S. 196/75) Osteoblasten besetzt und mit Fasergewebe ausgefüllt. Sie zeigen bei S. 419/75 eine Anschichtung basophilen Knochengewebes. Die oberflächlichen Lamellen der Kompakta bestehen nur bei S. 196/75 aus neugebildeten, zart basophilen und geflechtartig verbundenen Lamellen, die von osteoiden Säumen, Fibroblasten und Fasergewebe umgeben werden. Während die subperiostal liegenden Lamellen bei S. 419/75 untereinander verschmolzen sind und ein kompaktes Knochengewebe aufbauen, zeigen sich bei S. 198/75 an periostaler Oberfläche dünne, langgezogene und untereinander verbundene Lamellen.

Die innere Oberfläche der Corticalis stellt sich mehr (S. 196/75) oder weniger (S. 419/75) stark zerklüftet dar. Sie ist bei S. 198/75 glattrandig. Es können keine (S. 198/75), vereinzelte (S. 196/75) bzw. zahlreiche (S. 419/75) mehrkernige Osteoklasten in den bis zur Corticalismitte erweiterten Gefäßkanälen (S. 196/75, S. 419/75) und an endostaler Oberfläche der Kompakta beobachtet werden, deren mit spindelförmigen Osteoblasten besetztes Endost eine fasrig-fibrozytäre Verbreiterung und Anschichtung basophilen Knochengewebes zeigt. Großzellige Osteoblastenbesätze treten nur stellenweise bei S. 196/75 auf.

i 3) Schweine ohne C-Zellensystem mit Hypervitaminose D₃

28. Behandlungstag:

Die Untersuchung wurde an vier Schweinen durchgeführt, die ein Lebensalter von 65 (S. 390/75, S. 392/75) bzw. 75 Tagen (S. 393/75, S. 394/75) aufwiesen.

Epiphysenfuge: Die Epiphysenfuge ist aus regelmäßigen Zellsäulen aufgebaut, deren Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone sich wie 2 : 1 : 1 verhalten.

Die geschrumpften Zellen des Blasenknorpels zeigen bei allen Schweinen Stechapfelform. Daneben sind bei S. 392/75, S. 393/75 und S. 394/75 noch Chondrozyten, deren Zytoplasmaleib voll von hellen Vakuolen ist, zu beobachten.

Die Knorpelfuge ist bei diesen Schweinen infolge

Verkürzung der Knorpelzellsäulen im Vergleich zu der der Kontrolltiere schmaler.

Primäre Spongiosa: Die Eröffnung der Knorpelzellsäulen erfolgt auf gleicher Höhe, aber nicht immer einzeln, sondern oft zu mehreren gemeinsam in einer Bucht, so daß einzelne Knorpelfortsätze mit mehr oder weniger weitem Abstand stehen bleiben. Sie werden entweder direkt an der Eröffnungslinie (S. 393/75) oder etwas weiter distal durch große, mehrkernige Osteochondroklasten abgebaut (S. 390/75, S. 394/75), so daß bei S. 390/75 und S. 394/75 die knorpeligen Richtungspfeiler kürzer als die Knorpelzellsäulen erscheinen. Bei S. 393/75 wird eine flächenhafte Eröffnung der Knorpelzellsäulen durch starke chondroklastische Aktivität an der Oberfläche der Knorpelfuge vorgetäuscht. Dabei erfolgt eine Zusammenhangstrennung der Knorpelgrundsubstanzstreifen. Die primäre Spongiosa erscheint bei diesem Tier abschnittsweise länger bzw. kürzer und bei S. 392/75 etwa gleich lang gegenüber den Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge. Bei S. 392/75 sind die schmalen, in ihrem Verlauf nicht unterbrochenen Knorpelrichtungspfeiler infolge überwiegend einzelner Eröffnung des Säulenknorpels dicht und parallel angeordnet.

Bei allen Tieren befindet sich in jeder ersten bis zweiten Bucht an der Eröffnungslinie und an jedem Knochenbälkchen mindestens ein mehrkerniger Chondroklast.

Die bei S. 390/75 und S. 392/75 dünnen Knorpelgrundsubstanzstreifen lassen nur abschnittsweise eine An-schichtung von Knochengewebe erkennen, obwohl plumpe, kubische Osteoblasten die Bälkchen bedecken. Bei

S. 394/75 ist eine stärkere Bildung von Knochengrundsubstanz zu beobachten, so daß die Knochenbälkchen hier etwas dicker erscheinen. Die dicken Trabekel von S. 393/75 zeigen den geringsten Besatz mit Osteoblasten.

Sekundäre Spongiosa: Die sekundäre Spongiosa zeigt keinen einheitlichen Aufbau, sondern periodisch wechselnde, aufgelockerte und verdichtete Spongiosazonen, die parallel und bandförmig zur Epiphysenfuge verlaufen. Die rhythmische Anordnung dieser Zonen beginnt an der primären Spongiosa, an die sich eine breite Zone aufgelockerter, sekundärer Spongiosa mit weit auseinanderliegenden, langgestreckten, schmalen, sich distalwärts verbreiternden Trabekeln anschließt. Diese Zone ist in einem Zeitraum entstanden, in dem die primären Spongiosabälkchen in größerer Anzahl abgebaut wurden, so daß die übriggebliebenen Trabekel einen weiten Abstand voneinander zeigen. Sie weisen einen ein- bis mehrschichtigen Besatz mit überwiegend spindelförmigen (S. 393/75) bzw. plumpen kubischen (S. 390/75, S. 392/75, S. 394/75) Osteoblasten auf. Es wird kein (S. 393/75) oder nur stellenweise Knochengewebe in Form von schmalen (S. 390/75) oder etwas breiteren (S. 392/75, S. 394/75) osteoiden Säumen an die Bälkchen angeschichtet. An ihnen erfolgt ein starker osteoklastischer Abbau. Die Markräume sind reich an hyperämischen Gefäßen und enthalten locker angeordnetes Fasergewebe.

Distal schließen sich an die breite aufgelockerte Zone sekundärer Spongiosa, mit einem bälkchendichten Band beginnend, schmale, dichtere und aufgelockerte

Spongiosazonen an, die im rhythmischen Wechsel eng aufeinanderfolgen. Die verdichteten Zonen sind durch einen geringen Abbau der primären Spongiosabälkchen entstanden, so daß die Knorpelrichtungspfeiler in großer Anzahl bestehen bleiben, während bei den aufgelockerten Zonen durch einen nur geringfügig stärkeren osteochondroklastischen Abbau die primären Spongiosabälkchen numerisch stärker reduziert wurden. Dementsprechend unterscheiden sich die bälkchendichten von den bälkchenärmeren Zonen, mit Ausnahme von S. 390/75, nur undeutlich. Die bälkchendichteren Bereiche zeigen außerdem eine stärkere Knochengewebsanschichtung an die geflechtartig untereinander verbundenen Trabekel und enthalten, nur bei S. 390/75 gut sichtbar, vermehrt basophile Strukturen gegenüber den weniger bälkchendichten Zonen, die eine größere Anzahl von Abbaubuchten erkennen lassen. Diese sind durch Anschichtung von Knochengewebe bereits abgedeckt worden. Infolge dichter Anordnung der Knochenbälkchen und stärkeren trabekulären Knochengewebsanbau, resultieren in den dichteren Spongiosazonen, gegenüber den weniger dichten Spongiosabereichen, engere Markräume, die wie diejenigen der aufgelockerten Zonen infolge fasrig-fibrozytärer Endostverbreiterung mit Fasergewebe und hyperämischen Gefäßen ausgefüllt sind. Insgesamt können vier bis fünf bälkchendichtere Zonen beobachtet werden.

Die Trabekel beider Spongiosabereiche sind nur stellenweise mit langgestreckten, spindelförmigen (S. 390/75, S. 393/75) bzw. mit ein- bis mehrschichtigen Belägen aneinandergereihter flachkubischer bis kubischer aktiver Osteoblasten (S. 392/75, S. 394/75) besetzt. Die Knochenbälkchen werden bei S. 392/75 und S. 394/75 von breiten Schichten eines weniger

stark mineralisierten bzw. osteoiden Gewebes, das frei von basophilen Einschlüssen ist, umgeben. Die nur stellenweise auftretenden, gering mineralisierten Säume werden bei S. 390/75 und S. 393/75 durch basophile Kittlinien begrenzt. Die Knochentrabekel lassen eine lebhaft Arrosion durch polynukleäre Osteoklasten erkennen.

Die in den Spongiosabälkchen eingemauerten Osteozyten zeigen intensiv dunkelviolett gefärbte Zellleiber, Zellhöhlenwände und davon abgehende Kanälchen sowie eine Verbreiterung der Grenzscheiden ihrer Lakunen und Canaliculi. Säume aus konfluierenden basophilen Grundsubstanztröpfchen umschließen streckenweise die Bälkchen.

Der distal folgende, zum zentralen Markraum angrenzende Bezirk besteht aus sehr dicken, einzeln liegenden Spongiosabälkchen, die durch ihren großen Abstand untereinander großlumige Maschen bilden. Diese werden proximal mit myeloischem und faserigem Gewebe, distal mit überwiegend myeloischem und Fettmark ausgefüllt, wobei bei einer ausgeprägten fasrig-fibrozytären Endostverbreiterung auch faserige Elemente enthalten sind. Die Trabekel sind von spindelförmigen (S. 390/75, S. 393/75) bis kubischen (S. 392/75, S. 394/75) Osteoblasten und faserigen Gewebsanteilen umschlossen. Es herrscht hier eine lebhaft (S. 392/75, S. 394/75) bis starke (S. 390/75, S. 393/75) lakunäre Resorption mit mehrkernigen Osteoklasten vor. Die Bälkchen bestehen, bei geringer Basophilie, auch hier aus lamellär geschichtetem, durch basophile Kittlinien abgesetztem Knochengewebe, und weisen die gleiche Struktur wie die oben beschriebenen Trabekel der verdichteten Zonen auf.

Corticalis: Im Kambium des Periostes zeigen ganze neugebildete Lamellen eine abnorm basophile Beschaffenheit. Eine feintropfige Grundsubstanzabscheidung ist teils diffus, teils herdförmig angeordnet in diesem Gebiet anzutreffen. Dieses, aus sauren und neutralen Mucopolysacchariden bestehende Material umgibt in breiter Ummantelung auch die älteren Spongiosabälkchen. Die Knochenzellhöhlen der Osteozyten zeigen gleichartige Alterationen wie an den Bälkchen der sekundären Spongiosa. Bei S. 390/75 und S. 393/75 sind nur selten spindelförmige inaktive, bei S. 392/75 und S. 394/75 flach-kubische bis plumpe Osteoblasten in ein- bis stellenweise mehrschichtiger Anordnung an der Lamellenoberfläche zu finden, die dort schwach mineralisiertes bzw. osteoides Knochengewebe in flachen Säumen anlagern (S. 392/75, S. 394/75).

Der osteoklastische Abbau ist bei S. 390/75 und S. 393/75 geringer ausgeprägt als bei S. 392/75 und S. 394/75, wobei bei S. 394/75 Ansammlungen von großen, mehrkernigen Osteoklasten in großer Zahl im Kambium des Periostes beobachtet werden können.

Unter einer straffen Fibroelastica werden im zell- und faserreichen Kambium des Periostes am Übergang von Metaphyse zur Diaphyse geflechtartige Knochenbälkchen gebildet, die von unterschiedlich breiten osteoiden Säumen fast vollständig eingeschlossen werden. Diese Lamellenschicht nimmt diaphysär kontinuierlich an Dicke bis zu einem feinen basophilen bzw. osteoiden Streifen ab und liegt den äußeren, oberflächlichen, zu einem kompakten Knochengewebe verschmolzenen Lamellen der Kompakta auf. Diese

zeigt gleichartig orientierte Lamellen, die gleich große (S. 392/75, S. 393/75) bzw. zum Markraum eingeeengte (S. 390/75, S. 394/75) Havers'sche Räume bilden.

Die im diaphysären Corticalisbereich subperiostal liegenden Havers'schen Räume sind eng und oval oder breit und konfluieren miteinander. Sie sind mit dunkelvioletten oder zartbasophilen Säumen ausgekleidet, die durch mehr oder weniger dichte Anordnung von Mucopolysacharidpartikeln entstehen. Spindelförmige bis plumpe kubische Osteoblasten sind in den basophilen Grundsubstanzen eingebettet oder liegen ihnen hintereinandergereiht bzw. haufenförmig auf. Nur selten kann Osteoid in zarter Anordnung gesehen werden (S. 390/75, S. 392/75, S. 394/75). Die Gefäßkanäle enthalten vereinzelt auftretende Osteoklasten (S. 392/75, S. 393/75) und Fasergewebe, das gelegentlich mit basophilem Material in feinstaubiger Form imprägniert zu sein scheint. Zum Markraum hin schließt sich, durch eine basophile Kittlinie getrennt, eine nicht basophil erscheinende Zone normalen Knochengewebes an.

Die endostale Oberfläche der Corticalis wird weniger bei S. 390/75 und S. 394/75 als bei S. 392/75 und S. 393/75 sehr stark zerklüftet. Dabei werden die gefäßführenden Kanäle im marknahen Knochengewebe durch äußerst starke lakunäre Resorption durch mehrkernige Osteoklasten bis fast an die periostale Oberfläche großbuchtig erweitert (S. 392/75, S. 393/75) und konfluieren miteinander. Bei S. 390/75 und S. 394/75 ist der Knochengewebssabbau weniger deutlich ausgeprägt. Die Havers'schen Räume enthalten Fasergewebe und Osteoklasten. Neben einer

fasrig-fibrozytären Endostverbreiterung werden nur spindelförmige Osteoblasten angetroffen.

49. - 56. Behandlungstag:

Die in dieser Altersgruppe untersuchten Tiere waren 86 (S. 462/75, S. 463/75) bzw. 92 (S. 485/75) und 103 (S. 484/75) Lebenstage alt.

Epiphysenfuge: Die Epiphysenfuge erscheint bei diesen Schweinen gegenüber den Tieren mit 28tägiger Behandlungsdauer noch schmaler und ist ungefähr nur noch halb so breit, wie diejenige der Kontrollschweine. Die aus vakuolären Zellen bestehende Blasenknorpelzone ist bei allen Schweinen und die Proliferationszone bei S. 485/75 deutlich in ihrer Länge reduziert, so daß sich ein Verhältnis von Proliferations- zu Reifungs- und Blasenknorpelzone von 2 : 1 : 0,5 bzw. bei S. 485/75 von 1 : 1 : 0,5 ergibt.

Die Knorpelgrundsubstanz in den Eröffnungszonen und zwischen dem Säulenknorpel ist intensiv mineralisiert.

Primäre Spongiosa: Die nicht immer auf gleicher Höhe erfolgende Eröffnung der unregelmäßigen Knorpelzellsäulen kann in zwei unterschiedlichen Stadien beobachtet werden. Einmal wird fast jede Knorpelzellsäule einzeln eröffnet (S. 463/75), wobei die Knorpelgrundsubstanzfortsätze stellenweise dicht an ihrem Ursprung durch zahlreiche Osteochondroklasten abgebaut werden, so daß der Eindruck einer Eröffnung mehrerer Säulen in gemeinsamer Bucht entsteht. Andererseits werden sie flächenhaft oder zu

vielen in großen Buchten eröffnet, so daß keine (S. 484/75) bzw. nur einzelne Knorpelgrundsubstanzfortsätze stummelförmig stehen bleiben, die nach Anlagerung von Osteoid durch kubische aktive Osteoblastenbesätze kurze und dicke Spongiosabälkchen bilden (S. 462/75, S. 485/75). Dabei wird die Knorpeloberfläche stellenweise (S. 462/75, S. 485/75) oder auf ihrer ganzen Länge mit mehr (S. 484/75) oder weniger (S. 462/75, S. 485/75) breiten Schichten eines gut mineralisierten Knochengewebes bedeckt. Auch bei S. 463/75 werden die in ihrem Verlauf oft unterbrochenen langen Knorpelrichtungspfeiler durch starken KnochengewebSANBAU verbreitert. Der lebhaft osteochondroklastische Abbau des Knochengewebes ist bei allen Tieren etwa gleich stark ausgeprägt.

Bemerkenswert ist bei S. 484/75 der vollständige Verlust der primären Spongiosabälkchen, an deren Stelle eine breite Knochenlamelle, von der die Trabekel der sekundären Spongiosa ausgehen, die Eröffnungslinie abdeckt. Die Knorpelrichtungspfeiler sind gleich lang (S. 463/75) bzw. kürzer (S. 462/75, S. 485/75) als die Knorpelzellsäulen der Epiphysenfuge.

Sekundäre Spongiosa: Die nicht gleichmäßig beschaffene sekundäre Spongiosa zeigt, wie bei den Schweinen mit 28tägiger Behandlungsdauer, im rhythmischen Wechsel dichte und aufgelockerte, bandförmig und parallel zur Epiphysenfuge verlaufende Spongiosazonen, die an der primären Spongiosa mit einem aufgelockerten Band beginnen und von Tier zu Tier unterschiedlich dick und mehr oder weniger deutlich gegeneinander abgesetzt sind. Besonders auffällig ist bei den hier untersuchten Schweinen die sehr starke

Reduktion der Bälkchenzahl in den aufgelockerten und bei S. 462/75 und S. 463/75 auch in geringerem Umfang in den dichten Spongiosabereichen durch einen abgeklungenen intensiven Abbau der primären Spongiosabälkchen. Dementsprechend sind in den bälkchenarmen Zonen keine oder nur stellenweise kleine Trabekelfragmente (S. 462/75) bzw. einzeln auftretende oder konfluierende, kürzere bis lange Knochenbälkchen (S. 463/75, S. 484/75, S. 485/75) mit zahlreichen, durch Knochengewebe abgedeckte Resorptionslakunen zu beobachten, die einen einzigen großen (S. 462/75) bzw. sehr weite Markräume bilden (S. 463/75, S. 484/75, S. 485/75) und daher sehr deutlich von den bälkchendichten Spongiosazonen abzugrenzen sind (S. 462/75, S. 484/75, S. 485/75). Daneben treten auch, kaum voneinander trennbar, aufgelockert und verdichtet erscheinende Spongiosabänder auf, die sich nur geringfügig in Bälkchenzahl, Markraumweite und dem numerischen Auftreten von Resorptionslakunen unterscheiden (S. 462/75, S. 463/75, S. 485/75). In den verdichteten Spongiosazonen sind die sich bei allen Schweinen geflechtartig untereinander verbindenden Trabekel in größerer Anzahl vertreten und dicht angeordnet, so daß gegenüber den aufgelockerten Bereichen engere Markräume gebildet werden. Eine Ausnahme macht S. 463/75, bei dem oft einzeln liegende, unterschiedlich lange Trabekel und weitere Markräume beobachtet werden können. Bei S. 462/75 besteht das proximal verdichtete Spongiosaband aus weit auseinanderliegenden, kurzen oder langgestreckten, nicht zusammenhängenden Knochenbälkchen, die von weitleumigen intertrabekulären Räumen umgeben werden. Insgesamt sind drei (S. 484/75, S. 485/75) bzw. vier (S. 462/75, S. 463/75) Spongiosaverdichtungen zu

erkennen, wobei jeweils die distal folgende an Dicke zunimmt.

Im an die primäre Spongiosa anschließenden bälkchen-armen Bereich besteht das Knochenmark hauptsächlich aus Faser- und nur wenig vorkommendem myeloischen Gewebe. Nur bei S. 484/75 überwiegt das myeloische gegenüber dem Fasermark. In den mehr oder weniger bälkchendichten, eng aufeinanderfolgenden Spongiosazonen entsteht über eine fasrig-fibrozytäre Verbreiterung des Endostes an den Trabekeln eine Markfibrose, die durch das Auftreten von reifen Fibrozyten, Fibroblasten und feinen retikulären und kollagenen Fasern in den engen Markräumen gekennzeichnet ist. Zum zentralen Markraum hin gehen die sich verzweigenden Spongiosabälkchen in plumpe, distal schmaler werdende, meist einzeln liegende Trabekel über. In diesem Knochengewebe mischen sich dem Fasergewebe wieder myeloische Anteile und noch weiter distal Fettzellen bei.

Die Knochenbälkchen werden mit spindelförmigen (S. 463/75), überwiegend flachkubischen und nur stellenweise mit kubischen (S. 462/75, S. 484/75, S. 485/75) Osteoblasten bedeckt und zeigen eine mehrschichtige Apposition von Knochengewebe, wobei die einzelnen, unterschiedlich dicken und verschiedenen stark mineralisierten Schichten durch schmale basophile Kittlinien voneinander getrennt werden. Das sich im Zentrum der Trabekel intensiv basophil darstellende ältere Knochengewebe wird bei S. 462/75, S. 484/75 und in geringerem Umfang bei S. 485/75 von einer dicken Knochengewebslage umgeben, die infolge geringerer Mineralisationsdichte und weniger bzw. fehlender Einschlüsse aus basophilen Grundsubstanzen

aufgehellert erscheint. Diese Säume werden bei S. 463/75 vermißt. Abschnittsweise treten feine basophile Säume an der Bälkchenoberfläche auf. Die Osteozyten zeigen hier gleichartige Alterationen wie bei den Schweinen mit 28tägiger Behandlungsdauer.

In der Diaphyse ist bei S. 484/75 an den in Corticalisnähe liegenden Knochentrabekeln die Neubildung von unregelmäßig verzweigten sekundären Spongiosabälkchen zu beobachten, die in ihrem Kern stärker als in den Randbezirken mineralisiert sind und deren lamelläre Knochengewebsschichten durch basophile Kittlinien getrennt werden. Plumpe, kubische Osteoblasten lagern an ihrer Oberfläche feine Schichten eines osteoiden Gewebes an.

Der bei allen Schweinen lebhaft (S. 462/75, S. 485/75) bis starke (S. 463/75) Knochengewebsabbau durch mehrkernige Osteoklasten tritt bei S. 484/75 weniger stark in Erscheinung.

Corticalis: Im metaphysären Kambium des Periostes, das reich an großen Fibroblasten ist, zeigen sich, besonders bei S. 462/75 und S. 463/75, neugebildete Lamellen, die ganz aus abnorm gebildeter, basophiler Knochengrundsubstanz bestehen und große Osteozyten mit verbreiterten Grenzscheiden an den Lakunen und Canaliculi enthalten. Weiter distal zeigen diese Lamellen einen geflechtartigen Aufbau und sitzen den oberflächlichen Lamellen der Kompakta auf. Sie streben periostwärts und gehen dabei allmählich in die feintropfig-körnige, basophile Grundsubstanzabsonderung zwischen den Zellen und Fasern des Kambiums über, die auch immer zuerst

perivaskulär beobachtet werden kann. Auch in der fibroelastischen Schicht des Periostes zeigen sich abschnittsweise in der Umgebung von Faserverquellung und Faserzerfall und großen fibroblastenähnlichen Zellen basophile Tröpfchen in staubförmiger oder agglomerierter Anordnung.

Die Knochenbälkchen werden an ihrer Oberfläche von schmalen basophilen Säumen aus konfluieren Grundsubstanztröpfchen und nur selten von flachen, gering mineralisierten bzw. osteoiden Knochengewebsschichten umgeben. Stellenweise sind Osteoblasten, die in ihrem Zytoplasma basophile Körnchen enthalten, sichtbar. Die ans Kambium des Periostes grenzenden Spongiosabälkchen werden durch lebhafteste Osteoklasie abgebaut.

In der Diaphyse werden die dem Periost benachbarten Lamellen, die zu einer festen Knochenmanschette verschmolzen sind, von einem schmalen Streifen aus basophilem Material bedeckt, der von einer etwas breiteren, dem Kambium anliegenden osteoiden Knochenlamelle überlagert wird. Diese Gewebsschichten leiten sich von der am Übergang von Metaphyse zur Diaphyse subperiostal gebildeten, hier noch sehr breiten, aus basophilem Material in geflechtartiger Anordnung bestehenden Lamellenlage her, die im Kambium des Periostes von einem dicken osteoiden Saum bedeckt wird. Ein zweiter Streifen aus abnorm gebildeter Knochengrundsubstanz verläuft in Mitte der Fibroelastica des Periostes.

Die diaphysäre Corticalis stellt sich mit gleichartig orientierten Lamellen und mehr (S. 462/75, S. 463/75) oder weniger (S. 485/75), bis an die

äußere Oberfläche der Kompakta unregelmäßig groß-buchtig erweiterten Havers'schen Räumen dar. Diese weisen wie bei S. 392/75 und S. 393/75 selbst in den subperiostal gelegenen Gefäßkanälen zahlreiche Osteoklasten, Fasergewebe und basophil-krümelige Grundsubstanzabscheidungen auf. Osteoblasten können im gesamten diaphysären Corticalisbereich nur in inaktiver, spindelförmiger Form beobachtet werden, wobei keine osteoiden Säume auftreten. Die Beschreibung der periostalen und endostalen kompakten Knochenabschnitte gleicht der von S. 392/75 und S. 393/75.

Die diaphysäre Corticalis konnte bei S. 484/75 wegen beidseitiger Femur- und Humerusfraktur nicht untersucht werden.

70. - 91. Behandlungstag:

Die hier untersuchten Schweine waren 121 (S. 591/75, S. 592/75, S. 594/75) bzw. 131 (S. 593/75) Tage alt.

Die Epiphysenfuge ist geringfügig schmaler als bei den Kontrolltieren, aber breiter als bei den Schweinen mit 49 - 56tägiger Behandlungsdauer. Der regelmäßige Säulenknorpel dieser Versuchstiergruppe (70. - 91. Behandlungstag) ist mit dem der Schweine S. 392/75 und S. 394/75 ungefähr gleich lang.

Proliferations-, Reifungs- und Blasenknorpelzone verhalten sich wie 2 : 1 : 1. Die Knorpelzellsäulen werden regelrecht und einzeln, nur selten zu zweit gemeinsam in einer Bucht eröffnet. Etwa in jeder zweiten Bucht befindet sich ein mehrkerniger Chondroblast. Bei S. 593/75 und S. 591/75 sind stellenweise vakuoläre Blasenknorpelzellen zu beobachten.

Die Knorpelgrundsubstanz ist in den Eröffnungszonen und zwischen den Knorpelzellsäulen intensiv mineralisiert.

Primäre Spongiosa: Die primäre Spongiosa ist mit dem Säulenknorpel der Epiphysenfuge etwa gleich lang (S. 591/75, S. 593/75, S. 594/75) bzw. bei S. 592/75 länger. Die schmalen, parallel verlaufenden Knorpelrichtungsfeiler sind mit flachkubischen bis kubischen Osteoblasten besetzt, die breite, die ehemaligen Knorpelzellhöhlen gut ausfüllende osteoide Säume bilden. Bei S. 592/75 wird trotz plumper Osteoblastenbesätze nur abschnittsweise Osteoid in flachen Schichten angelagert. Distal werden die Knorpelgrundsubstanzfortsätze durch starke Osteochondroklasie abgebaut und in ihrer Zahl vermindert. Es ist an jedem Knorpelofeiler mindestens ein mehrkerniger Osteo- bzw. Chondroklast zu beobachten. Der Abbau von Knorpel- und Knochengewebe ist bei S. 592/75 nicht so stark ausgeprägt. Die verbleibenden Bälkchen werden an ihrem freien Ende durch Apposition von Knochengewebe verbreitert und mit Nachbarpfeilern zu den plumpen Trabekeln der primären Spongiosa verbunden.

Sekundäre Spongiosa: Auch bei den Schweinen in dieser Gruppe ist die sekundäre Spongiosa aus dichteren und aufgelockerten Spongiosazonen, die bandförmig und parallel zur Epiphysenfuge verlaufen, aufgebaut. Insgesamt sind zwei (S. 591/75, S. 592/75) bzw. drei (S. 593/75, S. 594/75) dichte Spongiosabereiche zu beobachten, die bei S. 591/75 und S. 594/75 dicker als bei S. 592/75 und S. 593/75 ausgebildet sind und im rhythmischen Wechsel mehr (S. 592/75, S. 593/75) oder weniger dicht (S. 591/75,

S. 594/75) aufeinander folgen. Die periodisch wechselnde Anordnung der Spongiosazonen beginnt an der primären Spongiosa mit einem breiten aufgelockerten Spongiosaband, das infolge stärkerer Reduktion der Bälkchenzahl gegenüber den dichten Spongiosabereichen eine geringere Anzahl von schmalen, einzeln liegenden, langgestreckten, teils stummelförmigen Trabekeln, die weit auseinanderliegen, enthält.

Daran schließt sich eine bälkchendichtere Zone an, in der die meist konfluierenden, langen Spongiosabälkchen durch stärkere Anschichtung von gut mineralisiertem Knochengewebe dicker erscheinen. Infolgedessen werden die weiten Markräume in den bälkchendichten Spongiosabereichen etwas stärker eingeengt als in den weniger bälkchendichten Spongiosazonen, die vermehrt durch Knochengewebe bereits abgedeckte Resorptionslakunen zeigen.

Im Vergleich zu den Tieren mit 49 - 56tägiger Behandlungsdauer und S. 594/75, bei denen die dichten Spongiosazonen aus schmalen, sich vielfältig verzweigenden Trabekeln mit spaltförmig engen Markräumen bestehen, lassen die Schweine in dieser Gruppe, mit Ausnahme von S. 594/75, längere, plumper Trabekel mit weiteren Markräumen, geringerer Verflechtung untereinander und weniger starkem Auftreten basophiler Strukturen erkennen. Nur bei S. 493/75 und S. 494/75 ist die Basophilie in den distalen Spongiosaverdichtungen stärker als in der proximalen ausgeprägt.

Der bälkchendichten Zone folgt metaphysär, nur undeutlich von ihr abgesetzt, erneut eine bälkchenärmere Zone, die wie die oben beschriebene aufgebaut ist,

jedoch überwiegend zusammenhängende Knochentrabekel aufweist. Distal daran anschließend wechseln sich dichte und weniger dichte Spongiosabänder alternierend ab, um zum diaphysären Markraum hin in schmale, weit auseinanderliegende Spongiosabälkchen überzugehen.

Alle Bälkchen der sekundären Spongiosa sind aus lamellärem Knochengewebe, dessen Schichten durch basophile Kittlinien voneinander getrennt werden, aufgebaut und lassen an ihrer Oberfläche flachkubische bis plumpe Osteoblasten in ein- bis mehrschichtiger Anordnung erkennen. Die Osteozyten zeigen gleichartige Veränderungen wie bei den vorhergehend beschriebenen Schweinen. Infolge fasrig-fibrozytärer Verbreiterung des Endostes sind die intertrabekulären Räume mit Fasergewebe ausgefüllt. In dem aufgelockerten Spongiosabereich distal der primären Spongiosa sind diesem Gewebe noch hyperämische Gefäße und myeloisches Mark beigemischt. Die einzeln liegenden Knochenbälkchen sind diaphysär zum zentralen Markraum hin im Fett- und myeloischen Mark eingebettet und zeigen nur an ihrem Endost faserige Elemente. Die Knochentrabekel werden in der gesamten diaphysären Spongiosa stellenweise durch lebhafteste Osteoklasie abgebaut. In Nähe der Kompakta können auch bei dieser Tiergruppe in den diaphysären Spongiosaräumen neugebildete kleine Spongiosabälkchen beobachtet werden, die in ihrem Aufbau, ihrer Struktur und ihrem Osteoblastenbesatz denen von S. 484/75 gleichen.

Corticalis: In der Fibroelastica und der Kambiumschicht des Periostes sind metaphysär nur die Gefäße von zarten basophilen Säumen umgeben. Die

trajektoriell orientierten Spongiosabälkchen werden im faser- und zellreichen Kambium durch mäßig starke (S. 591/75, S. 592/75) bzw. lebhafte (S. 593/75, S. 594/75) Osteoklasie abgebaut. Sie sind an ihrer Oberfläche mit spindelförmigen bis kubischen Osteoblasten bedeckt, die abschnittsweise weniger stark mineralisierte bzw. osteoide Knochengewebsschichten anlagern, die vom älteren Knochengewebe durch feine basophile Kittlinien mehr oder weniger deutlich abgesetzt sind. Die großen Osteozyten in ihren basophil konturierten Lakunen zeigen die für diese Tiergruppe typischen Veränderungen.

Im proximalen Abschnitt der diaphysären Corticalis wird die bei den Tieren mit 28- sowie 49 - 56tägiger Behandlungsdauer erwähnte, subperiostal liegende, dicke, sich tiefviolett darstellende Lamellenlage, die aus konfluierenden Grundsubstanztröpfchen und basophilen Knochenzellhöhlen besteht und einen geflechtartigen Aufbau zeigt, zum Kambium hin von einer breiten Knochengewebsschicht überlagert. Deren Lamellen zeigen nur eine leichte diffuse, staubförmige Basophilie und werden an ihrer Oberfläche von plumpen Osteoblasten, die osteoides Gewebe absondern, bedeckt. Während die sich stärker basophil darstellende Lamellenschicht im distalen Bereich der diaphysären Corticalis bei S. 592/75, S. 593/75 und S. 594/75 bereits vollständig abgebaut ist, ist sie bei S. 591/75 noch im ganzen erhalten.

Die unter einer zellreichen Kambium- und einer straffen fibroelastischen Lage liegende Kompakta weist eine deutliche Zweischichtigkeit auf. Die schmale, an der äußeren Corticalisoberfläche gelegene Knochengewebsschicht bildet weitere Havers'sche

Räume als die dem Markraum zugewandte dicke Knochengewebslage, die nur spaltförmig enge gefäßführende Kanäle erkennen läßt. Diese werden an der inneren Oberfläche der Kompakta klein- bis großbuchtig durch osteoklastischen Abbau erweitert. Bei S. 591/75 ist die periostale Lamellenschicht dicker.

Die subperiostal befindlichen, basophil tingierten Lamellen werden von hellen, gering mineralisierten bzw. osteoiden Säumen umgeben, denen flachkubische bis kubische Osteoblasten meist einschichtig, bei S. 591/75 auch mehrlagig hintereinandergereiht, aufgelagert sind. Senkrecht (S. 591/75), parallel (S. 594/75) oder unregelmäßig (S. 592/75, S. 593/75) zur Corticalisoberfläche verlaufende Lamellen bilden mit Fasergewebe gefüllte lange, runde oder ovale Havers'sche Räume.

Das am Markraum grenzende Knochengewebe zeigt eine großbuchtige Erweiterung der teilweise konfluierenden gefäßführenden Kanäle durch lebhafteste osteoklastische Arrosion, die mit einer fasrig-fibrozytären Endostverbreiterung einhergeht. Die Havers'schen Räume sind stellenweise mit plumpen Osteoblasten in ein- bis mehrschichtiger Lage oder basophilen Säumen ausgekleidet.

i 4) Zusammenfassung der Befunde

Bei der Untersuchung der Längsschnitte durch den Femurkopf werden zwischen den einzelnen Schweinen erhebliche individuelle Unterschiede festgestellt, die mitunter die Abschätzung quantitativer Unterschiede erschwerten.

Es konnten folgende Befunde erhoben werden. Zwischen den Kontrollschweinen mit C-Zellensystem und Kontrolltieren, denen durch Thyreoidektomie das C-Zellensystem entfernt wurde, bestanden keine morphologisch feststellbaren Unterschiede, so daß diese Tiere als einheitliche Kontrollgruppe verwandt werden konnten.

Bei den Schweinen mit C-Zellensystem, die über einen Zeitraum bis zu 91 Tagen Vitamin D₃ erhalten hatten, fallen zunächst die Wachstumsverzögerung und die Deformation der Femurköpfe auf. Entsprechend kann an den Epiphysenfugen festgestellt werden, daß diese schmaler sind und unregelmäßig eröffnet werden. Die Knorpelgrundsubstanz zwischen den Knorpelzellsäulen und in den Eröffnungszonen ist intensiv mineralisiert. Abhängig von der Eröffnungsweise ist die Anzahl der primären Spongiosabälkchen. Verstärkter Abbau führt zur Reduktion der Bälkchenzahl, reduzierter Abbau läßt eine größere Anzahl von Bälkchen stehen. Dementsprechend ist die Verdichtung der nachfolgenden Spongiosa. Dabei ist unter dem Einfluß einer chronischen Hypervitaminose D₃ zu beobachten gewesen, daß eine Periodizität in der Quantität des Abbaues bestand. Daher wechseln sich in der Metaphyse bandförmig dichtere mit lockeren

Spongiosabändern ab, die bei allen Schweinen überwiegend im gleichen Rhythmus auftreten.

Infolge des gehemmten Wachstums bleibt die Corticalis im Dickenwachstum zurück und erscheint bedeutend schmaler. An der periostalen Oberfläche werden keine neuen Lamellen gebildet und die bestehenden durch Apposition von Knochengewebe, unter Verdickung, zu einer kompakten Knochenmanschette verschmolzen. Dabei werden die Havers'schen Räume spaltförmig eingeengt. Lediglich zwischen dem 49. und 56. Behandlungstag setzt eine periostale Lamellenneubildung ein, der eine erneute Einschränkung des Dickenwachstums folgt.

Durch mesenchymale Zellen ist eine abnorme Grundsubstanzbildung zu beobachten. Osteoblasten, Osteozyten und Periblastenzellen sezernieren Substanzen, die basophile Eigenschaften aufweisen und einzeln und tröpfchenförmig, oder zu massiven Herden konfluieren, kleinere Gefäße und Kapillaren im fibrotischen Knochenmark bzw. die Spongiosabälkchen in Form unterschiedlich breiter basophiler Säume umgeben. Dieses, aus sauren und neutralen Mucopolysacchariden bestehende Material, wird im Kambium des Periostes in das neugebildete Knochengewebe eingeschlossen und ist in Tropfenform im Zytoplasma von Osteoblasten, Osteozyten und fibroblastenähnlichen Zellen enthalten. Progressive Veränderungen spielen sich im periostalen Kambium und im Knochenmark ab. Im Kambium des Periostes werden durch Proliferation des mesenchymalen Gewebes große fibroblastenähnliche Zellen gebildet, während im Knochenmark infolge perivaskulärer Bindegewebsvermehrung und fasrig-fibrozytärer Endostverbreiterung

eine Markfibrose entsteht. Daneben ist eine Proliferation von Osteoblasten zu beobachten, die die Bildung von kleinen geflechtartigen Spongiosabälkchen anregt.

Osteoides bzw. gering mineralisiertes Knochengewebe tritt in Form schmaler bzw. breiterer Säume an den Bälkchen der primären bzw. sekundären Spongiosa, an den nicht vom Abbau betroffenen Stellen, auf. Unverkalktes Knochengewebe zeigt sich auch an den neugebildeten Lamellen der periostalen Oberfläche der Kompakta bzw. bedeckt in schmalen Schichten auch die älteren, oberflächlich gelegenen Lamellen.

Anzeichen von Überverkalkungen können an den Kittlinien sowie den Grenzscheiden von Lakunen und Canaliculi, besonders in den Spongiosabälkchen, weniger in den kompakten Knochenabschnitten, beobachtet werden.

Die Schweine, die nach Exstirpation des C-Zellensystems in der Schilddrüse gleichfalls über 84 Tage Vitamin D_3 erhalten hatten, unterscheiden sich von den Schweinen mit chronischer Hypervitaminose D_3 und intaktem C-Zellensystem in folgenden Punkten.

Die Tiere mit C-Zellensystem zeigen vom 28. - 91. Tag der Vitamin D_3 -Verabfolgung eine kontinuierlich zunehmende Wachstumsverzögerung. Demgegenüber ist bei den Schweinen ohne C-Zellensystem bereits am 49. - 56. Behandlungstag ein Wachstumsstillstand eingetreten, dem ein wiedereinsetzendes geringgradiges Wachstum gegen Versuchsende folgt. Dementsprechend sind die Epiphysenfugen vom 28. - 56. Behandlungstag bei den C-zellenektomierten Tieren

mit verkürzten Blasenknorpel- und Proliferationszonen, die gruppenweise in größeren Buchten und unterschiedlich tief eröffnet werden, wesentlich schmaler. Bei den nicht operierten Schweinen können regelmäßige Knorpelzellsäulen und regelrechte Eröffnung derselben beobachtet werden.

Abhängig vom bedeutend stärkeren osteochondroklastischen Abbau der Knorpelrichtungsfeiler und von der unregelmäßigen Eröffnung des Säulenknorpels, treten bei den Tieren mit fehlendem C-Zellensystem kürzere primäre Spongiosabälkchen auf, die infolge verstärkten Abbaues in unregelmäßig weiten Abständen voneinander liegen. An den Stellen des verstärkten Abbaues deckt, als Zeichen eines Wachstumsstillstandes, eine mehr oder weniger breite Knochenlamelle die Epiphysenfuge ab. Gegen Versuchsende werden bei den C-zellenektomierten Tieren, infolge wiedereinschalten des Wachstums, die Epiphysenfugen, regelmäßigen Knorpelzellsäulen und Knorpelrichtungsfeiler breiter bzw. länger, und der Säulenknorpel wird wieder regelrecht eröffnet. Demgegenüber werden bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem mit zunehmender Wachstumsverzögerung gegen Versuchsende die Epiphysenfugen schmaler bzw. die regelmäßigen bis unregelmäßigen Knorpelzellsäulen und Knorpelrichtungsfeiler kürzer, wobei die Eröffnung des Säulenknorpels zu mehreren gemeinsam in größeren Buchten erfolgt.

Die sekundäre Spongiosa besteht mit 28tägiger Versuchsdauer bei den C-zellenektomierten Schweinen gegenüber den Tieren, denen das C-Zellensystem belassen wurde, aus einer größeren Anzahl sich rhythmisch abwechselnder aufgelockerter und verdichteter

Spongiosazonen. Die Anzahl der verdichteten Spongiosazonen reduziert sich aber bis Versuchsende durch verstärkten osteoklastischen Knochengewebsabbau, so daß am Ende bei beiden Versuchsgruppen die Zahl der bandförmigen Spongiosaverdichtungen gleich ist.

Der an der osteoklastischen Erweiterung der Havers'schen Räume und der Zerklüftung der endostalen Oberfläche sichtbare Knochengewebsabbau an den Corticales ist bei den C-zellenektomierten Tieren während des gesamten Versuchszeitraumes bedeutend stärker ausgeprägt.

Die regressiven und progressiven Veränderungen an Osteoblasten, Osteozyten und Periblastenzellen sowie die Mineralisation des Femurkopfes zeigen bei beiden Tiergruppen keine Unterschiede. Lediglich am 49. bis 56. Versuchstag ist der periostalen Oberfläche der Kompakta bei den Tieren mit fehlendem C-Zellensystem eine breitere osteoide Schicht aufgelagert.

IV. DISKUSSION

Die spontane und experimentelle Hypervitaminose D₃ führt über eine hyperkalzämische Stoffwechsellaage zu metastatischen Gewebsverkalkungen und zu Skelettveränderungen. Dabei werden die Regulationssysteme Epithelkörperchen und C-Zellensystem aktiviert. Diese sind Antagonisten: Epithelkörperchen werden durch Hyperkalzämie inaktiviert, C-Zellen dagegen aktiviert.

Ziel der Untersuchungen war es, die Frage zu prüfen, ob der Verlauf der hyperkalzämischen Stoffwechsellaage und ihre Auswirkungen auf die Gewebsverkalkungen und das Skelett durch die Entfernung des C-Zellensystems beeinflusst werden.

Dabei war zunächst die Frage zu prüfen, ob durch die Thyreoidektomie mit nachfolgender Substitution durch Thyroxin unter Kontrolle des Tetrajodthyroninspiegels ein Wachstum der Schweine erreicht werden konnte, das dem der Schweine mit intaktem C-Zellensystem entspricht. Der Vergleich der Körpergewichte dieser beiden Gruppen hat einen annähernd gleichen Wachstumsverlauf ergeben, so daß angenommen werden kann, daß die Thyroxinsubstitution ausreichend war.

Die Frage, ob durch die Thyreoidektomie eine vollständige Ausschaltung des C-Zellensystems möglich ist, ist nach den Schrifttumsangaben nicht sicher belegbar. Für das Schwein finden sich Schrifttumsangaben, die von der Lokalisation der C-Zellen in der Schilddrüse sprechen (CARE, 1965; CARE et al., 1965; CARE et al., 1966; BUSSOLATI u. PEARSE, 1967; CARE, 1967; CARVALHEIRA u. PEARSE, 1967; CARE et al., 1968 a und b; YOUNG et al., 1968; KRACHT et al., 1969; LIETZ u. ZIPPEL, 1969; COOPER

et al., 1971; SAITO et al., 1971; WEST et al., 1973) und andere, die annehmen, daß C-Zellen auch in den Nebennieren vorkommen (KAPLAN et al., 1969). Nach Ansicht von CARE et al. (1965) und COOPER et al. (1971) ist die Thyreoidea der bedeutendste, wenn nicht der alleinige (COOPER et al., 1971) Produktionsort von Calcitonin.

Nach den festgestellten Untersuchungsergebnissen konnte bei den Schweinen an Serumkalzium, Serumphosphor, alkalischer Serumphosphatase und Skelettsystem folgendes festgestellt werden:

Im Gegensatz zu den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem, die große Schwankungen in der Höhe des Serumkalziumspiegels aufwiesen, war bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem über die gesamte Versuchsperiode der Kalziumspiegel im Serum in seinem Verlauf ausgeglichener, aber gegenüber den Kontrolltieren nicht erhöht. Dieser Befund entspricht nicht dem zu erwartenden Anstieg des Serumkalziums nach thyreoidaler C-Zellenektomie. Auch SAGE et al. (1969) konnten in ihren Versuchen an thyreoid-ektomierten Schweinen mit und ohne nachfolgender Thyroxinsubstitution keine signifikante Beeinflussung des Kalzium- und Phosphorspiegels beobachten. Ob sich hier möglicherweise ein Einfluß der Exstirpation der Schilddrüse und nachfolgender, sehr gleichmäßiger Thyroxinsubstitution manifestiert, ist ebenso in die Erwägung mit einzubeziehen wie die Annahme eines gleichmäßigeren Verhaltens des Serumkalziums bei den Tieren der Würfe, bei denen die Thyreoidektomie durchgeführt wurde.

Im Serumphosphor war entsprechend den Werten des Serumkalziums eine ausgeglichene Höhe des Serumphosphorspiegels bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem zu beobachten. Im Gegensatz zu den Schweinen mit

C-Zellen, die größere Schwankungen aufwiesen, war der Serumphosphorspiegel bei den Schweinen ohne thyreoidale C-Zellen deutlich erhöht. Eine Erklärung dafür könnte eine verminderte renale Phosphatausscheidung sein. Calcitonin wird eine phosphaturische Wirkung zugeschrieben (RUSSELL u. FLEISCH, 1967).

Im Verhalten der alkalischen Serumphosphatase fällt auf, daß die Werte bei den Schweinen ohne thyreoidale C-Zellen stärker variieren und daß sie insgesamt höher als bei den Schweinen mit erhaltenen C-Zellen liegen. Außerdem fehlt der regelmäßige Abfall der Aktivität dieses Enzyms bis zum 98. Lebenstag.

Auf das Skelettwachstum hatte die Exstirpation des C-Zellensystems keinen Einfluß. Beide Tiergruppen wiesen übereinstimmende quantitative und qualitative Skelettmerkmale auf. Ähnliche Befunde konnten auch von SAGE und Mitarbeitern (1969) am Skelettsystem von jungen Schweinen nach Thyreoidektomie erhoben werden, wobei die Exstirpation der Schilddrüse nur eine unbedeutende Wirkung auf den Knochen des Schweines bei ausgeglichener Kalzium- und Phosphatzufuhr ausübt. Erst bei Belastungen, wie bei der Erzeugung eines alimentär bedingten sekundären Hyperparathyreoidismus, konnte nach Ausschaltung des thyreoidalen C-Zellensystems eine wesentlich stärkere Knochenresorption festgestellt werden als bei den Tieren mit intaktem C-Zellensystem.

Die Untersuchung von Serumkalzium, alkalischer Serumphosphatase und Skelettsystem hat keine Hinweise ergeben, die auf eine deutliche Beeinflussung durch den Ausfall des C-Zellensystems in der Schilddrüse hinweisen. Lediglich beim Phosphor besteht eine leichte Erhöhung der Serumwerte. Für diese Befunde bieten sich zwei Interpre-

tationsmöglichkeiten an. Durch die Thyreoidektomie konnte nicht das gesamte funktionsfähige calcitoninsezernierende System ausgeschaltet werden oder unter den Bedingungen einer normokalzämischen Stoffwechsellage bleibt das C-Zellensystem inaktiv. Zur Überprüfung des Verhaltens des C-Zellensystems bei hyperkalzämischen Stoffwechsel-lagen wurden Schweine mit und ohne thyreoidales C-Zellensystem den Belastungen einer chronischen Hypervitaminose D_3 ausgesetzt.

Die gleichen Parameter, die für die Wirkung des thyreoidalen C-Zellensystems bei normokalzämischen Tieren überprüft wurden, sind auch für die durch die Vitamin D_3 -Applikation verursachten hyperkalzämischen Zustände untersucht worden. Unter dem Einfluß der langzeitigen Vitamin D_3 -Behandlung ist es bei den Schweinen mit und ohne C-Zellensystem zu einer ausgeprägten Wachstumsdepression gekommen, die bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem gegen Versuchsende viel ausgeprägter war.

Durch die Vitamin D_3 -Applikation erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg des Serumkalziumspiegels innerhalb der sechs- bzw. fünföchigen Behandlungsdauer, der bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem bereits acht Tage früher seinen Höhepunkt erreichte. Beginnend zwischen 56. und 84. Tag nach Einsetzen der Vitamin D_3 -Applikation, sank bei den Schweinen mit C-Zellensystem der Serumkalziumspiegel ab, um etwa ab dem 91. Behandlungstag wieder anzusteigen. Dagegen war bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem zu beobachten, daß der Serumkalziumspiegel annähernd gleichmäßig erhöht blieb. Das Verhalten des Kalziumspiegels im Serum bei den Tieren mit intaktem C-Zellensystem kann durch die Wechselbeziehungen von Vitamin D_3 , Epithelkörperchen und C-Zellen erklärt

werden. Der über sechs Behandlungswochen kontinuierlich ansteigende Kalziumspiegel resultiert aus der Förderung der enteralen Kalziumresorption, indem das bei der Hypervitaminose D₃ vermehrt anfallende 1,25 DHCC die Synthese eines kalziumbindenden Proteins in der Darmmukosa induziert (WASSERMAN u. TAYLOR, 1968; WASSERMAN et al., 1968; WOLF u. DEL SOLAR, 1969; DRESCHER u. DE LUCA, 1971 a u. b; EMTAGE et al., 1973; KODICEK, 1974). Infolge des ansteigenden Kalziumspiegels stellen die Nebenschilddrüsen allmählich ihre Parathormoninkretion ein, während die C-Zellen in ihrer endokrinen Funktion stimuliert werden. Entsprechende Befunde zeigten sich an Epithelkörperchen und C-Zellen, wobei die Parathyreoideae mit steigenden Kalziumwerten unter Transformation ihrer hellen Hauptzellen in die sekretorisch inaktiven dunklen Hauptzellen mit begleitender starker interstieller Bindegewebsproliferation atrophierten. Bei dem in seiner Funktion gesteigerten thyreoidalen C-Zellensystem waren hypertrophierte einzeln liegende Zellen bzw. knotige Hyperplasien zu erkennen, deren Zellen infolge Degranulierung ein fast leeres, helles Zytoplasma zeigten. Das vermehrt Calcitonin sezernierende System der C-Zellen unterdrückt mit weiter ansteigendem Kalziumspiegel die Synthese des 1,25 DHCC aus 25 HCC in den Nierentubuli (RASMUSSEN et al., 1972), so daß die enterale Kalziumresorption schließlich völlig unterbunden wird. Gleichzeitig liegt unter dem Einfluß des Calcitonins eine Hemmung der renalen tubulären Reabsorption von Kalzium vor (ARDAILLON, 1975). Bei stark eingeschränkter Parathormoninkretion wird auch nicht mehr die Bildung des 1,25 DHCC gefördert (RASMUSSEN et al., 1972). Damit stellt sich auch bei einer chronischen Hypervitaminose D₃ eine vorübergehend normokalzämische Stoffwechsellage ein, die durch Reaktivierung der Epithelkörperchen und Ruhigstellung des C-Zellensystems gekennzeichnet ist. Entspre-

chend nahmen in den Epithelkörperchen der Schweine die hellen Hauptzellen wieder zu, und die C-Zellen atrophierten. Bei fortdauernder Applikation von Vitamin D₃ kann jetzt erneut eine hyperkalzämische Stoffwechsellage entstehen. So folgen im rhythmischen Wechsel hyper- und normokalzämische Stoffwechsellagen bei Schweinen mit intaktem C-Zellensystem aufeinander.

Durch Ausschaltung des thyreoidalen C-Zellensystems fallen die den Kalziumspiegel senkenden Einflüsse des Calcitonins weg, insbesondere wird bei Hypervitaminose D₃ kontinuierlich 1,25 DHCC gebildet, so daß der Höhepunkt der Hyperkalzämie nicht nur eine Woche früher eintrat, sondern die Kalziumwerte auch hoch blieben. Dementsprechend zeigten die Epithelkörperchen ein fast völlig sekretorisch inaktives Drüsengewebe mit gut ausgebildetem bindegewebigem Interstitium, in dem keine oder nur vereinzelt auftretende helle Hauptzellen zu finden waren.

Die Serumphosphorwerte verhielten sich indirekt proportional zu den Kalziumwerten. Bei den Tieren ohne thyreoidales C-Zellensystem konnte über den gesamten Versuchszeitraum ein erhöhter Phosphorspiegel im Serum ermittelt werden. Dafür wird als Ursache der Ausfall der C-Zellen angesehen, der mit dem Wegfall der Förderung der renalen Phosphatausscheidung durch Calcitonin einhergeht.

Die alkalische Serumphosphatase zeigte während des gesamten Versuchszeitraumes bei den Schweinen mit C-Zellen Aktivitäten, die zwischen 70 und 90 mU pro ml Serum betrugen. Lediglich zwischen dem 63. und 70. bzw. 91. und 98. Behandlungstag wurden wesentlich geringere Werte gemessen. Die Schweine, denen durch Thyreidektomie das C-Zellensystem entfernt wurde, unterschieden sich von den Tieren mit intaktem C-Zellensystem in den höheren

Konzentrationen an alkalischer Serumphosphatase gegen Versuchsende. Sie ließen am 7. und 28. Behandlungstag die geringsten Enzymaktivitäten erkennen.

Der Grad der Aktivität der alkalischen Phosphatase steht in Beziehung zur Knochengewebsapposition (ROBISON, 1923; MAJNO u. ROUILLER, 1951). Körpergewichtsentwicklung und Befunde am Skelettsystem ließen sich nicht mit dem Verhalten der alkalischen Phosphataseaktivität korrelieren, so daß eine Interpretation über den Einfluß der C-Zellenektomie auf die alkalische Serumphosphatase nicht gegeben werden kann. Lediglich bei den C-zellen-ektomierten Schweinen ist gegen Versuchsende die wieder-einsetzende Knochengewebsbildung mit einer Aktivitäts-erhöhung verbunden.

Unter Vitamin D₃-Applikation konnte gegenüber den Kontrollschweinen Wachstumsverzögerung bis -stillstand festgestellt werden, wie er auch wiederholt im Schrifttum beschrieben worden ist (COLLAZO et al., 1930; SCHMIDT-MANN, 1931; SELYE, 1932; HAM u. MURRAY, 1934; DÄMMRICH, 1963, CHINEME, 1975). Bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem war dabei zu beobachten, daß das Ausmaß der Wachstumsverzögerung von der Höhe des Serumkalziumspiegels abhängig war. Entsprechend war die Wachstums-hemmung bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem mit gleichbleibender Höhe des Serumkalziumspiegels nicht nur ausgeprägter, sondern auch anhaltender. Bei den Schweinen mit C-Zellensystem ging das Absinken des Kalziumspiegels mit einem Wiedereinsetzen des Wachstums einher. Diese am chondralen Längenwachstum erhobenen Befunde zeigen, daß nur indirekte, über den Kalziumspiegel laufende Beziehungen zwischen Knorpelzellwachstum und Calcitonin bestehen.

Die Langzeitverabreichung von Vitamin D₃ läßt im metaphysären Abschnitt der sekundären Spongiosa, sowohl bei den Tieren mit als auch bei den Schweinen ohne thyreoidales C-Zellensystem, sich rhythmisch abwechselnde, weniger bälkchendichte und bälkchendichtere Spongiosazonen entstehen, die parallel und bandförmig zur Epiphysenfuge verlaufen. Dabei ist die Anzahl der die primären Spongiosabälkchen bildenden Knorpelrichtungspfeiler abhängig vom chondroklastischen Abbau an der Eröffnungslinie. Ein verstärkter osteochondroklastischer Abbau läßt eine geringere Anzahl von Bälkchen stehen, so daß die sekundären Spongiosabälkchen weiter auseinanderliegen. Die dichteren Spongiosabänder sind die Folge eines schwächer ablaufenden Abbaues der primären Spongiosabälkchen. Dementsprechend besteht die nachfolgende Spongiosa aus einer größeren Anzahl dichter gelagerter Bälkchen, die durch Anschichtung von Knochengewebe unter Einengung der Markräume geflechtartig untereinander verbunden werden. Daran schließt sich metaphysär erneut eine bälkchenärmere Zone an. Dabei wechseln sich alternierend aufgelockerte und dichtere Spongiosabänder ab. Im Knochengewebe fallen breite basophile Kittlinien sowie verbreiterte basophile Grenzscheiden an Lakunen und Canaliculi auf. Schwach mineralisiertes bzw. osteoides Knochengewebe in unterschiedlich breiten Säumen trat an primären und sekundären Spongiosabälkchen sowie an neugebildeten und älteren Lamellen, die an der periostalen Oberfläche der Corticalis liegen, auf. Die Knorpelgrundsubstanz war an der Eröffnungslinie intensiv mineralisiert.

Die periostale Osteogenese, beurteilt nach der Lamellenneubildung an der Oberfläche der Corticalis, unterlag gleichfalls einer Wachstumshemmung. Nach 28tägiger Behandlung mit Vitamin D₃ stellte sich bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem entsprechend des erhöhten

Kalziumspiegels eine Hemmung des umfangsvermehrenden Wachstums ein. Die Verzögerung des Wachstums war ebenfalls deutlich an den schmalen, dicht nebeneinanderliegenden Tetracyclinmarkierungen, die am 28. und 42. Versuchstag gesetzt wurden, sichtbar. Nach 56tägiger Versuchsdauer setzte mit abfallenden Kalziumwerten im Serum an periostaler Oberfläche, besonders im Bereich der Facies aspera, aber auch im weniger wachstumsaktiven kraniomedialen Bereich, eine erneute Lamellenneubildung ein, wobei ein netzartiger Strukturtyp entstand. Auch in der sekundären Spongiosa konnte in Corticalisnähe die Neubildung von Bälkchen gesehen werden. Nach 70 Versuchstagen war bei abgesunkenem Kalziumspiegel eine intensive, bei einem Tier die nahezu gesamte Corticalisoberfläche umfassende Neubildung gering mineralisierter, radiär orientierter Lamellen als Ausdruck eines wiederbeginnen- den Wachstums festzustellen. Bei wieder steigenden Serumkalziumwerten nach 91tägiger Behandlungsdauer trat erneut eine Verzögerung des Wachstums auf.

Bei den C-zellenektomierten Schweinen mit anhaltender hyperkalzämischer Stoffwechsellaage kam es gleichfalls zu einer Wachstumsverzögerung. Ein Wiedereinsetzen der Wachstumsvorgänge gegen Versuchsende ist nicht deutlich ausgeprägt erkennbar und nicht bei allen Schweinen nachweisbar. Nach 84tägiger Verabreichung von Vitamin D₃ konnte nur bei der Hälfte der untersuchten Schweine ein wiedereinsetzendes geringgradiges Wachstum beobachtet werden. Entsprechend wurden auch im diaphysären Spongiosabereich in Corticalisnähe geflechtartig untereinander verbundene sekundäre Bälkchen neugebildet. Insgesamt zeigen die Schweine mit exstirpiertem thyreoidalen C-Zellensystem gegenüber den Tieren mit intaktem C-Zellensystem infolge persistierender Hyperkalzämie eine stärkere und länger anhaltende Verzögerung ihres periostalen

Wachstums, wobei erst gegen Versuchsende in unregelmäßiger Form eine geringgradige Lamellenneubildung wieder einsetzt.

Im Verhalten des modellierenden Knochengewebsabbaues bestehen die deutlichsten Unterschiede zwischen den Schweinen mit und ohne thyreoidalem C-Zellensystem. Bei den C-zellenektomierten Schweinen ist infolge des verstärkten modellierenden Abbaues am Markraum die Femur-corticalis nicht nur dünner, sondern die buchtige Erweiterung der Havers'schen Räume erstreckt sich auch weiter bis zur periostalen Corticalisoberfläche als bei den Schweinen mit C-Zellensystem. Aber nicht nur an der Corticalis, sondern auch an Epiphysenfugen sowie primärer und sekundärer Spongiosa sind die stärksten Abbauerscheinungen bei den Schweinen ohne thyreoidale C-Zellen zu finden. Diese Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen lassen sich durch den Ausfall des calcitoninbildenden Systems erklären, wobei die Osteoklasten, nun ohne hormonell in Aktivität gehemmt zu werden, ihre osteolytischen Fähigkeiten während des gesamten Versuchszeitraumes entfalten können. Demgegenüber erfahren Knochenzellen und Osteoklasten der Schweine mit intaktem C-Zellensystem bei einer Funktionssteigerung der calcitoninbildenden Zellen durch eine hyperkalzämische Stoffwechsellage eine Unterdrückung ihrer kalziummobilisierenden Fähigkeiten und stellen vorübergehend die Synthese und Freisetzung lysosomaler Enzyme ein, die die Knochenresorption auslösen. Dadurch wird der Knochengewebsabbau periodisch unterbrochen, so daß bei diesen Tieren der Knochengewebsabbau vermindert ist.

Die Skelettveränderungen nach Vitamin D₃-Applikation werden im Schrifttum von zahlreichen Autoren beschrieben. Dabei werden zwei verschiedene Formen von Skelettverände-

rungen aufgezeigt, die sich einerseits als Ab- und andererseits als Anbauvorgänge am Knochen darstellen. Die durch die Abbauerscheinungen charakterisierte Form der Hypervitaminose D₃ gleicht einer Osteoporose, wobei die Rarefizierung des Knochengewebes durch Steigerung der physiologischen Umbauvorgänge infolge lebhaftem osteoklastischen Abbau an den Spongiosabälkchen und Corticales entsteht. Die andere Form der Skelettveränderungen geht mit Anbauvorgängen am Skelettsystem einher, führt in ausgeprägten Fällen zum Bild einer Osteosklerose und ist durch eine umfangreiche Bildung von Knochengewebe gekennzeichnet, das in der osteoiden Phase verharret (WEINMANN, 1929; COLLAZO et al., 1930; SHOHL et al., 1930; SCHMIDTMANN, 1931; SELYE, 1932; JONES u. ROBSON, 1933; HAM u. MURRAY, 1934; HENDRICKS et al., 1947; MORGAN et al., 1947; MULLIGAN u. STRICKER, 1948; DÄMMRICH, 1963; SCHÄFFER, 1973; CHINEME, 1975).

Bei langandauernder kontinuierlicher bzw. intermittierender Überdosierung von Vitamin D treten in periodisch wechselnder Reihenfolge Ab- und Anbauvorgänge am Skelett auf (KELLNER, 1933; TIETZE u. SANDER, 1944; EGER, 1949; HASS et al., 1958; STOREY, 1960; DÄMMRICH, 1963; REMAGEN, 1970).

Als Ursachen für die Entstehung der sich rhythmisch abwechselnden Skelettveränderungen werden Unterschiede in Dosierungshöhe und Dosierungsdauer diskutiert. DÄMMRICH (1963) ist auf Grund seiner Untersuchungen am Skelettsystem von Schweinen der Meinung, daß die sich periodisch abwechselnden Skelettveränderungen zwei Entwicklungsstadien eines einheitlichen Ablaufes darstellen und mehr von der Einwirkungsdauer des Vitamin D₃ als von der Dosierungshöhe abhängen.

Da in der vorliegenden Arbeit alle Schweine die gleiche Menge von Vitamin D₃ über einen längeren Versuchszeitraum erhielten und ebenfalls im rhythmischen Wechsel aufeinanderfolgende An- und Abbauvorgänge am Skelettsystem zeigten, kann als Ursache für diese Periodizität in Übereinstimmung mit DÄMMRICH (1963) die Wirkungsdauer des Vitamins verantwortlich gemacht werden, wobei das antagonistische Prinzip von Epithelkörperchen und C-Zellen in entscheidender Weise die Rhythmik von An- und Abbauvorgängen am Skelettsystem beeinflussen.

Bei den am 28. Behandlungstag untersuchten Schweinen mit intaktem C-Zellensystem überwog der Knochengewebsanbau gegenüber den Abbauvorgängen. Zu diesem Zeitpunkt war der Kalziumspiegel im Serum infolge vermehrter Bildung von 1,25 DHCC, die zu einer gesteigerten enteralen Kalziumresorption führte, erhöht. Die Epithelkörperchen ließen als Zeichen der Inaktivierung eine Transformation ihrer hellen in dunkle Hauptzellen und eine Sklerose erkennen. Die thyreoidalen C-Zellen zeigten mit hyperplasierten und hypertrophierten, einzeln liegenden bzw. knotig zusammengefaßten Zellen einen aktiven Sekretionszustand an. Nach dem Schrifttum ist nicht nur die Hemmung der osteoklastischen Knochenresorption (FISCHER, 1971; LUCHT, 1973), sondern auch eine Aktivierung und numerische Vermehrung von Osteoblasten (ZICHNER, 1972) sowie vermehrte Knochengewebsbildung (COPP, 1969) unter dem Einfluß des Calcitonins bekannt, so daß das Gleichgewicht von Knochenresorption zur Knochenapposition verschoben wird (COPP, 1972). Entsprechend überwogen bei den hier untersuchten Schweinen mit intaktem C-Zellensystem die Anbauvorgänge gegenüber den Abbauerscheinungen. Infolge des unausgewogenen Kalzium - Phosphorverhältnisses bei hyperkalzämischer Stoffwechsellage mineralisierte das Knochengewebe nur mangelhaft.

Die Kalziumwerte nach 56tägiger Behandlungsdauer waren gegenüber der zuvor beschriebenen Altersgruppe nur geringfügig abgesunken, so daß auch bei diesen Schweinen, trotz gewisser individueller Unterschiede, die Anbauvorgänge am Knochen überwogen. Die atrophierten Parathyreoideae zeigten weiterhin ein sekretorisch inaktives Drüsengewebe, während die Thyreoidea an Zahl und Größe vermehrte C-Zellen aufwies.

Infolge Hemmung der 1,25 DHCC-Synthese durch vermehrte Ausschüttung von Calcitonin sank der Serumkalziumspiegel bis zum 70. Behandlungstag fast wieder auf seinen Normalwert ab. Die Epithelkörperchen ließen Zeichen einer zunehmenden Sekretion von Parathormon erkennen, nahmen an Größe zu und enthielten wieder zahlreiche helle Hauptzellen. Die C-Zellen wurden inaktiv und waren nur noch vereinzelt in vermindelter Größe in der Schilddrüse anzutreffen. Durch die Inaktivierung des C-Zellensystems nahm der Knochengewebsabbau zu und die Knochengewebsbildung ab. Infolge der normokalzämischen Stoffwechsellage mit wieder ausgewogenem Kalzium-Phosphor-Verhältnis mineralisierte das Knochengewebe nachträglich. Am Skelett entsteht die durch Abbau gekennzeichnete Phase der Hypervitaminose D₃.

Bei normokalzämischer Stoffwechsellage ist die calcitoninbedingte Hemmung der 1,25 DHCC-Synthese aufgehoben, so daß der Kalziumspiegel bei fortdauernder Vitamin D₃-Zufuhr erneut ansteigt. Die nachfolgende Aktivierung des C-Zellensystems (LIETZ, 1970) regt erneut die Knochengewebsbildung durch die Osteoblasten an und unterdrückt den Knochengewebsabbau. Entsprechend waren bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem am 91. Versuchstag das C-Zellensystem aktiviert und die Epithelkörperchen involviert. Am Skelett konnte eine Reduktion

der Abbauvorgänge und eine verstärkte Knochengewebsbildung festgestellt werden.

Neben dieser durch die Wechselwirkung von Epithelkörperchen und C-Zellensystem bedingten Rhythmik von An- und Abbauvorgängen am Skelett sind in den ersten vier Versuchswochen weitere vier bis fünf bandförmige Spongiosaverdichtungen entstanden, die bei den Schweinen mit und ohne thyreoidales C-Zellensystem festgestellt worden sind. Sie entsprechen den bei chondralen Wachstumsstörungen entstehenden und bekannten Spongiosabändern. Ihre Anzahl und Ausdehnung ist bei den Schweinen mit exstirpiertem C-Zellensystem stärker reduziert als bei den Schweinen mit intaktem C-Zellensystem.

Bei den Schweinen mit exstirpiertem C-Zellensystem überwogen in allen Untersuchungsabschnitten die Abbauvorgänge am Skelettsystem mit deutlichem Hervortreten zahlreicher großer Osteoklasten. Die Abnahme an Knochengewebe wurde durch die reduzierte osteoblastische Aktivität noch verstärkt. Diese Erscheinungen hielten über den gesamten Untersuchungszeitraum an. Für diese durch anhaltende verstärkte Abbauvorgänge charakterisierte Form der Skelettveränderungen nach chronischer Vitamin D_3 -Applikation bei Schweinen mit exstirpiertem C-Zellensystem bietet sich folgende Interpretation an. Durch die fehlende Calcitoninsekretion bleibt über die ungehemmte 1,25 DHCC-Synthese der Serumkalziumspiegel anhaltend hoch. Die Parathormoninkretion wird eingeschränkt. Entsprechend zeigten die Epithelkörperchen bei den Schweinen Involutionserscheinungen. Der hohe Spiegel an Vitamin D_3 -Metaboliten unterstützt dabei möglicherweise in Zusammenhang mit einer noch vorhandenen basalen Parathormoninkretion den gesteigerten osteoklastischen Knochengewebsabbau, der deshalb so stark ausgeprägt ist, weil der

hormonelle Einfluß des Calcitonins fehlt.

Die Ergebnisse zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die chronische Hypervitaminose D_3 bei Schweinen mit periodisch abwechselnden An- und Abbauvorgängen im Skelett einhergeht. Die Periodizität kann aus dem antagonistischen Verhalten von Epithelkörperchen und C-Zellensystem erklärt werden. Wird das thyreoidale C-Zellensystem extirpiert, werden die Skelettveränderungen durch anhaltende Abbauvorgänge charakterisiert.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei Schweinen wurde durch Thyreoidektomie das C-Zellensystem extirpiert. Unter normokalzämischen Bedingungen bewirkte der Ausfall des C-Zellensystems bis zum 131. Lebenstag am Skelett und der alkalischen Serumphosphatase keine signifikanten Veränderungen. Der Serumkalziumspiegel war auf einem gleichbleibenden Niveau stabilisiert und der Serumphosphorspiegel erhöht.

Die experimentell erzeugte chronische Hypervitaminose D_3 (10 000 I.E. pro kg Körpergewicht und Tag) bei Schweinen mit C-Zellensystem ergab innerhalb des Versuchszeitraumes von 90 Tagen periodische Schwankungen in dem Grad der Hyperkalzämie und - davon abhängig - periodisch abwechselnde An- und Abbauvorgänge am Skelett. Es wurde versucht, diese Periodizität aus dem antagonistischen Verhalten von Epithelkörperchen und C-Zellensystem abzuleiten.

Die Exstirpation des thyreoidalen C-Zellensystems hatte zur Folge, daß der Serumkalziumspiegel bei experimenteller Hypervitaminose D_3 nach dem Anstieg über die gesamte Versuchszeit gleichmäßig erhöht blieb und daß am Skelett gleichbleibend Abbauvorgänge dominierten.

VI. S U M M A R Y

In young pigs the C-cell-system was extirpated by thyroidectomy. Under normocalcemic rearing conditions the loss of the C-cell-system caused no significant changes on the skeleton and on the serum alkaline phosphatase till the 131. day of life. The values of the serum calcium were stabilized on a constant level and those of serum inorganic phosphorus were increased.

The experimentally induced chronic hypervitaminosis D_3 (10 000 I.E./kg body weight/day) in pigs with C-cell-system resulted in periodic fluctuations in the degree of hypercalcemia during a period of 90 days treatment and - in accordance with the fluctuations - in periodic apposition and resorption of bone alternatively. It was tried to derive the origin of this periodicity from the antagonistic effect of the parathyroids and the C-cell-system.

The extirpation of the thyroidal C-cell-system combined with hypervitaminosis D_3 resulted after an initial increase in constant serum calcium levels throughout the whole period of the experiment and in a constant domination of resorptive processes in the skeleton.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ALBRIGHT. F., W. BAUER, M. ROPES u. J. L. AUB (1929):
Studies of calcium and phosphorus metabolism.
J.clin.Invest. 7, 139.
- 2) ALDRED, J. P., R. R. KLESZYNSKI u. J. W. BASTIAN (1970 a):
Effects of acute administration of porcine
and salmon calcitonin on urine electrolyte
excretion in rats.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 134, 1175-1180.
- 3) ALDRED, J. P., R. W. STUBBS u. W. R. HERMANN (1970 b):
Effects of porcine calcitonin on some urine
electrolytes in the rat.
Acta endocr. (Kbh.) 65, 737-750.
- 4) ALTENÄHR, E. (1970):
Zur Ultrastruktur der Rattenepithelkörperchen
bei Normo-, Hyper- und Hypokalzämie. -
Applikation von Parathormon, Thyreocalcitonin,
Dihydrotachysterin, Glyzerophosphat und ver-
schiedener Diät.-
Virchows Arch. Abt.A path.Anat. 351, 122-141.
- 5) ALTENÄHR, E. (1972):
Ultrastructural pathology of parathyroid
glands.
In: Current topics in pathology, Vol. 56,
S. 1-54. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York.
- 6) ALTENÄHR, E. u. H. LIETZ (1970):
Vergleichende experimentelle Untersuchungen
zur Ultrastruktur von Epithelkörperchen und
C-Zellen der Schilddrüse bei verschiedenen
Funktionszuständen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 54, 360-367.
- 7) ARDAILLIOU, R. (1975):
Kidney and calcitonin.
Nephron 15, 250-260.
- 8) ARDAILLIOU, R., P. VUAGNAT, G. MILHAUD u. G. RICHET (1967):
Effet de la thyrocalcitonine sur l'excrétion
renale des phosphates, du calcium et des ions
 H^+ chez l'homme.
Nephron 4, 298-314.

- 9) ARNAUD, C., H. RASMUSSEN u. C. ARNAST (1966):
Further studies on the interrelationship
between parathyroid hormone and vitamin D.
J.clin.Invest. 45, 1955-1964.
- 10) BARLET, J. P. (1972):
Effect of porcine, salmon and human calci-
tonin on urinary excretion of some electro-
lytes in sheep.
J.endocr. 55, 153-161.
- 11) BARLET, J. P., D. H. COPP u. C. J. ROBINSON (1971):
Effect of porcine, salmon and human calcito-
nin in cows and sheep.
Hormone metab.Res. 3, 363-364.
- 12) BAYLINK, D., M. STAUFFER, J. WERGEDAL u. C. RICH (1970):
Formation, mineralization, and resorption
of bone in vitamin D-deficient rats.
J.clin.Invest. 49, 1122-1134.
- 13) BEKEMEIER, H. u. G. PFENNIGSDORF (1974):
Die antirachitischen Vitamine (Calciferole).
In: AMON, R. u. W. DIRSCHERL
Fermente, Hormone, Vitamine. 3. Aufl.,
Bd. III/1, S. 222-327.
Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- 14) BELANGER, L. F. u. B. B. MIGICOWSKY (1963):
Histochemical evidence of proteolysis in
bone: The influence of parathormone.
J.Histochem.Cytochem. 11, 374.
- 15) BELANGER, L. F. u. H. RASMUSSEN (1968):
Inhibition of osteocytic osteolysis by
thyrocalcitonin and some anti-growth factors.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.)
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 156-168, Int.Congr.Series
No. 159.
Excerpta Med.Found.
- 16) BELLMANN, S. u. B. ENGFELDT (1955):
Kidney lesions in experimental hyper-
vitaminosis D.
Amer.J.Roentgenol. 74, 288-294.
- 17) BERG, R. (1974):
Angewandte und topographische Anatomie der
Haustiere. S. 124-128.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.

- 18) BERNSTEIN, D., C. R. KLEEMAN u. M. H. MAXWELL (1963):
The effect of calcium infusions, parathyroid hormone, and vitamin D on renal clearance of calcium.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 112, 353-355.
- 19) BESSEY, O. A., O. H. LOWRY u. M. J. BROCK (1946):
A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum.
J.biol.Chem. 164, 321-329.
- 20) BINDERMAN, I. u. A. HARELL (1971):
The effect of thyrocalcitonin on calcium uptake by isolated bone cells.
Isr.J.Med.Sci. 7, 369-370.
- 21) BINGHAM, P. J., I. A. BRAZELL u. M. OWEN (1969):
The effect of parathyroid extract on cellular activity and plasma calcium levels in vivo.
J. Endocr. 45, 387-400.
- 22) BLUNT, J. W., H. F. DE LUCA u. H. K. SCHNOES (1968):
25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃.
Biochemistry 7, 3317-3322.
- 23) BOGATZKI, G. (1938):
Verfahren zur photometrischen Bestimmung des Phosphors im Stahl.
Arch. Eisenhuettenwes. 12, 195-198.
- 24) BRAND, TH. v., F. HOLTZ u. W. PUTSCHAR (1932):
Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über Kalzinosefaktor und Nebenschilddrüsenhormon.
Arch.exp.Path.Pharmakol. 167, 113-145.
- 25) BUSSOLATI, G. u. A. G. E. PEARSE (1967):
Immunofluorescent localisation of calcitonin in the "C" cells of pig and dog thyroid.
J.Endocr. 37, 205-209.
- 26) CAPEN, C. C., A. KOESTNER u. C. R. COLE (1965):
The ultrastructure, histopathology, and histochemistry of the parathyroid glands of pregnant and nonpregnant cows fed a high level of vitamin D.
Lab.Invest. 14, 1809-1825.

- 27) CARE, A. D. (1965):
Secretion of thyrocalcitonin.
Nature 205, 1289-1291.
- 28) CARE, A. D. (1967):
Measurement of thyrocalcitonin secretion
rate by pig thyroid in vivo.
Fed.Proc. 26, 367 (Abstr.)
- 29) CARE, A. D., C. W. COOPER, T. DUNCAN u. H. ORIMO
(1968 a):
A study of thyrocalcitonin secretion by
direct measurement of in vivo secretion
rats in pigs.
Endocrinology 83, 161-169.
- 30) CARE, A. D., C. W. COOPER, T. DUNCAN u. H. ORIMO
(1968 b):
The direct measurement of thyrocalcitonin
secretion rate in vivo.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.)
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 417-427, Int.Congr.Series
No. 159.
Excerpta Med.Found.
- 31) CARE, A. D., T. DUNCAN u. D. WEBSTER (1965):
Further evidence for thyrocalcitonin secre-
tion in the pig.
J.Endocr. 34, xi-xii.
- 32) CARE, A. D. u. W. M. KEYNES (1965):
The secretion of calcitonin by the para-
thyroid glands of the sheep.
J.Endocr. 31, xxxi-xxxii.
- 33) CARE, A. D., W. M. KEYNES u. T. DUNCAN (1966):
An investigation into the parathyroid
origin of calcitonin.
J.Endocr. 34, 299-318.
- 34) CARVALHEIRA, A. F. u. A. G. E. PEARSE (1967):
The cytology and cytochemistry of the "C"
cells in the thyroid gland of the pig.
J.roy.micr.Soc. 86, 203-209.
- 35) CARVALHEIRA, A. F. u. A. G. E. PEARSE (1967 a):
Comperative cytochemistry of c cell
esterases in the mammalian thyroid-
parathyroid complex.
Histochemie 8, 175-182.

- 36) CHASE, L. R. u. G. D. AURBACH (1968):
Cyclic AMP and the mechanism of action of
parathyroid hormone.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.)
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 247-257, Int.Congr.Series
No. 159.
Excerpta Med.Found.
- 37) CHINEME, C. N. (1975):
Vitamin D toxicity in growing pigs.
Summary of Ph. D. Thesis, New York State
Veterinary College, Cornell Univ.,
Ithaca 14850, USA, 2 pp.
- 38) COLLAZO, J. A., P. RUBINO u. B. VARELA (1930):
Knochenbildung und Wachstumsstörungen bei
der Hypervitaminose D.
Virchows Arch.path.Anat. 274, 281-293.
- 39) COOPER, C. W., L. J. DEFTOS u. J. T. POTTS (1971):
Direct measurement of in vivo-secretion
of pig thyrocalcitonin by radioimmunoassay.
Endocrinology 88, 747-754.
- 40) COPP, D. H. (1969):
Endocrine control of calcium homeostasis.
J.Endocr. 43, 137-161.
- 41) COPP, D. H. (1972):
Calcitonin.
In: BOURNE, G. H. (ed.)
The biochemistry and physiology of bone.
Second edition, volume II, pp. 345-346.
Academic Press New York and London.
- 42) COPP, D. H. u. K. G. HENZE (1964):
Parathyroid origin of calcitonin - Evidence
from perfusion of sheep glands.
Endocrinology 75, 49-55.
- 43) COUSINS, R. J. u. H. F. DE LUCA (1972):
Vitamin D and bone.
In: BOURNE, G. H. (ed.)
The biochemistry and physiology of bone.
Second edition, volume II, pp. 282-329.
Academic Press New York and London.

- 44) . . . , C. O. FARREL u. D. H. COPP (1963):
The effect of chicken and hog calcitonin
on some parameters of calcium, phosphorus
and magnesium metabolism in dogs.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 47, 181-194.
- 45) . . . , A. u. L. E. ERICSON (1972):
Monoamines in rat thyroid parafollicular
cells and the effect of vitamin D₂-induced
degranulation.
Z. Zellforsch. 128, 406-421.
- 46) . . . , K. (1963):
Experimentelle D₃-Hypervitaminose bei Fer-
keln.
Zbl. Vet.-Med. A, 10, 322-349.
- 47) F. HERRICH, K., J. DÜBEREINER, S. H. DONE u. C. H.
TOKARNIA (1975):
Skelettveränderungen nach Vergiftungen mit
Solanum malacoxylon bei Rindern.
Zbl. Vet.-Med. A, 22, 313-329.
- 48) DE GRANDI, P. B., J. P. KRAEHNBUHL u. M. A. CAMPICHE
(1972):
Ultrastructural localisation of calcitonin
in the parafollicular cells of pig thyroid
gland with cytochrome c-labelled antibody
fragments.
J.Cell.Biol. 50, 446-456.
- 49) DE LUCA, H. F. (1973):
The kidney as an endocrine organ for the
production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, a
calcium-mobilizing hormone.
New Engl.J.Med. 289, 359.
- 50) DE LUCA, H. F., H. MORII u. M. J. MELANCON (1968):
The interaction of vitamin D, parathyroid
hormone and thyrocalcitonin.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.)
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 448-454, Int. Congr.Series
No. 159.
Excerpta Med.Found.
- 51) DENT (1954):
The Kidney.
Ciba Found.Ren.Assoc.Symp.Churchill,
London, S. 242.

- 52) DRESCHER, D. u. H. F. DE LUCA (1971 a):
Vitamin D-stimulated calcium binding
protein from rat intestinal mucosa.
- Purification and some properties -
Biochemistry 10, 2302-2307.
- 53) DRESCHER, D. u. H. F. DE LUCA (1971 b):
Possible precursor of vitamin D stimulated
calcium binding protein in rats.
Biochemistry 10, 2308-2312.
- 54) EGER, W. (1949):
Skelettsystem, Epithelkörperchen und
Vitamin D.
Dtsch.med.Wschr. 74, 303-307.
- 55) EGER, W. u. G. TIETZE (1942):
Die Epithelkörperchen, Vitamin D und A.T. 10
und die Beziehungen zu den Knochen.
Klin.Wschr. 21, 859-862.
- 56) EMTAGE, J. S., D. E. LAWSON u. E. KODICEK (1973):
Vitamin D-induced synthesis of m RNA
for calcium binding protein.
Nature 246, 100-101.
- 57) ENGSTROM, G. W. u. H. F. DE LUCA (1964):
Vitamin D-stimulated release of calcium
from mitochondria.
Biochemistry 3, 203-209.
- 58) ERICSON, L. E. (1968):
Degranulation of the parafollicular cells
of the rat thyroid by vitamin D₂-induced
hypercalcemia.
J. Ultrastruct.Res. 24, 145-149.
- 59) FISCHER, J. A. (1971):
Regulation des Kalzium- und Phosphatstoff-
wechsels.
In: LABHART, A., Klinik der inneren Sekre-
tion. S. 901-918, 2. Aufl.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- 60) FLEISCH, H. u. R. G. G. RUSSELL (1970):
Pyrophosphate, polyphosphates and calcium
homeostasis.
In: RASMUSSEN, H. (ed.), Encyclopedia of
pharmacology.
New York: Pergamon Press.

- 61) FOSTER, G. V., F. H. DOYLE, P. BORDIER u. H. MATRAJT (1966):
Effect of thyrocalcitonin on bone.
Lancet 1966, 1428-1431.
- 62) FRASER, D. R. u. E. KODICEK (1970):
Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite.
Nature 228, 764-766.
- 63) FRIEDMAN, H. (1936):
Study of fecal flora and line test of normal rats, rachitic rats and healing rachitic rats.
J.Nutr. 12, 165-172.
- 64) GAILLARD, P. J. (1965):
Observations on the effect of parathyroid products on explanted mouse limb-bone rudiments.
In: GAILLARD, P. J., R. V. TALMAGE u. A. M. BUDY (eds.), "The parathyroid glands: Ultrastructure, secretion and function." pp. 145-152.
The university of Chicago press - Chicago and London.
- 65) GALANTE, L., K. W. COLSTON, S. J. MAC AULEY u. I. MAC INTYRE (1972 a):
Effect of calcitonin on vitamin D metabolism.
Nature 238, 271-273.
- 66) GALANTE, L., K. W. COLSTON, S. J. MAC AULEY u. I. MAC INTYRE (1972 b):
Effect of parathyroid extract on vitamin D metabolism.
Lancet 1, 985-988.
- 67) GALANTE, L., T. V. GUDMUNDSSON, E. W. MATTHEWS, A. TSE, A. D. WILLIAMS, N. J. Y. WOODHOUSE, I. MAC INTYRE (1968):
Thymic and parathyroid origin of calcitonin in man.
Lancet 2, 537-538.
- 68) GEKLE, D., J. STRÖDER u. D. ROSTOCK (1969):
The effect of vitamin D on the inorganic phosphate reabsorption in the proximal convolution of the rat kidney.
Klin.Wschr. 47, 1177-1178.

- 69) GILMAN, J. u. C. GILBERT (1956):
Periarteriitis and other forms of necrotising angeitis produced by vitamin D in thyroxinised rats with an assessment of the aetiology of those vascular lesions. Brit.J.exp.Path. 37, 584-596.
- 70) GRAN, F. C. (1960):
The retention of parenterally injected calcium in rachitic dogs. Acta physiol.scand. 50, 132-139.
- 71) GRAU, H. (1974):
Die Epithelkörperchen.
In: ELLENBERGER u. BAUM, Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. S. 600-602, 18. Aufl.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- 72) HACHMEISTER, U. (1968):
Wirkung von Thyreocalcitonin am Erfolgsorgan Knochen.
In: Nebenschilddrüse und endokrine Regulationen des Kalziumstoffwechsels, Spontan Hypoglykämie, Glucagon.
14. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Heidelberg vom 7.-9. März 1968, S. 93-94.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- 73) HACHMEISTER, U., J. BÖNIGKE, M. LENKE u. J. KRACHT (1967):
Die C-Zellen der Rattenschilddrüse bei Hyper- und Hypokalzämie.
In: Das Testosteron. Die Struma.
13. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Würzburg vom 2.-4. März 1967, S. 268-271.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- 74) HAM, A. W. u. L. D. MURRAY (1934):
Hypervitaminosis D rickets: The action of vitamin D.
Brit.J.exp.Path. 15, 228-234.
- 75) HANSLER, H. (1953):
Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Nebenschilddrüsenmorphologie und -funktion zur Vitamin D-Wirkung.
Z.exp.Med. 121, 209-227.

- 76) HANSLER, H. (1954):
Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Nebenschilddrüsen bei diätetisch erzeugter Rachitis und Tetanie.
Z.exp.Med. 123, 91-100.
- 77) HARELL, A., I. BINDERMAN u. G. A. RODAN (1973):
The effect of calcium concentration on calcium uptake by bone cells treated with thyrocalcitonin hormone.
Endocrinology 92, 550-555.
- 78) HARRIS, R. S., B. D. ROSS u. J. W. M. BUNKER (1939):
Histological study of hypervitaminosis D.
Amer.J.dig.Dis. 6, 81-83.
- 79) HARRISON, H. E. u. H. C. HARRISON (1960):
Transfer of Ca^{45} across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol.
Amer.J.Physiol. 199, 265-271.
- 80) HARRISON, H. E. u. H. C. HARRISON (1961):
Intestinal transport of phosphate: action of vitamin D, calcium, and potassium.
Amer.J.Physiol. 201, 1007-1012.
- 81) HARRISON, H. E. u. H. C. HARRISON (1965):
Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium.
Amer.J.Physiol. 208, 370.
- 82) HARRISON, H. E., H. C. HARRISON u. E. A. PARK (1958):
Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus.
Amer.J.Physiol. 192, 432.
- 83) HASS, G. M., R. E. TRUEHART u. A. HEMMENS (1960):
Experimental arteriosclerosis due to hypervitaminosis D.
Amer.J.Path. 37, 521-550.
- 84) HASS, G. M., R. E. TRUEHART, C. B. TAYLOR u. M. STUMPE (1958):
An experimental histologic study of hypervitaminosis D.
Amer.J.Path. 34, 395-432.

- 85) HENDRICKS, J. B., A. F. MORGAN u. R. M. FREYTAG
(1947):
Chronic moderate hypervitaminosis D in
young dogs.
Amer.J.Physiol. 149, 319-332.
- 86) HENRY, J. R. (1964):
In: HENRY, J. R., Clinical chemistry,
p. 415.
Harper u. Row, Publishers, New York.
- 87) HERZENBERG, H. (1929):
II. Studien über die Wirkungsweise des be-
strahlten Ergosterins (Vigantol) und die
Beziehungen der von ihm gesetzten Verände-
rungen zur Arteriosklerose.
Beitr.path.Anat. 82, 27-56.
- 88) HIRSCH, P. F. u. P. L. MUNSON (1969):
Thyrocalcitonin.
Physiol. Rev. 49, 548.
- 89) HOLTZ, F. u. W. PONSOLD (1960):
Das Hormon der Nebenschilddrüsen.
In: AMMON, R. u. W. DIRSCHERL, Fermente,
Hormone, Vitamine. 3. Aufl. Bd. II,
145-159.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 90) JONES, J. H. u. G. M. ROBSON (1933):
The effect of overdoses of irradiated
ergosterol, administered for approximately
two months, on the composition and structure
of the bones of rats.
Amer.J.Physiol. 103, 338.
- 91) KAMEDA, Y. (1971 a):
The occurrence and distribution of the para-
follicular cells in the thyroid, para-
thyroid IV and thymus IV in some mammals.
Arch.histol.jap. 33, No. 4, 283-299.
- 92) KAMEDA, Y. (1971 b):
The occurrence of a special parafollicular
cell complex in and beside the dog thyroid
gland.
Arch.histol.jap. 33, 115-132.

- 93) KAPLAN, E. L., G. W. PESKIN, B. J. HILL, H. S. TSAO u. C. D. ARNAUD (1969):
An adrenal calcitonin-like principle.
In: Calcitonin 1969, pp. 458-465.
Proceedings of the second international symposium London 21-24 July 1969.
W. Heinemann Medical Books LTD.
- 94) KELLNER, B. (1933):
Die Veränderungen weißer Ratten bei Vergiftung mit bestrahltem Ergosterin.
Virchows Arch.path.Anat. 288, 491-526.
- 95) KENNY, A. D. u. C. A. HEISKELL (1965):
Effect of crude thyrocalcitonin on calcium and phosphorus metabolism in rats.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 120, 269-271.
- 96) KLUTE, K. H. (1959):
Beitrag zur Topographie und Histologie der Epithelkörperchen des Schweines.
Vet.Diss. Gießen.
- 97) KODICEK, E. (1974):
The story of vitamin D. From vitamin to hormone.
Lancet 1, No. 7853, 325-329.
- 98) KRACHT, J., U. HACHMEISTER u. H. KRUSE (1969):
Thyreoidale und extrathyreoidale C-Zellen.
Anat.Anz. 63, 655-660.
- 99) KREITMAIR, H. u. U. HINTZELMANN (1928):
Über sklerotische Organveränderungen, insbesondere der Arterien.
Arch.exp.Path. 137, 203-214.
- 100) KREITMAIR, H. u. TH. MOLL (1928):
Hypervitaminose durch große Dosen Vitamin D.
Münch.med.Wschr. 75, 637-639.
- 101) LAWSON, D. E., D. R. FRASER, E. KODICEK, H. R. MORRIS u. D. H. WILLIAMS (1971):
Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism.
Nature 230, 228-230.

- 103) LIETZ, H. (1970):
Zur Ultrastruktur der C-Zellen in der
Ratten-Schilddrüse bei gestörtem Kalzium-
stoffwechsel.
Virchows Arch.path.Anat. Abt. A, 350,
136-149.
- 103) LIETZ, H., H. U. SCHMÄHLING u. H. ZIPPEL (1969):
Veränderungen an den C-Zellen der Ratten-
schilddrüse bei Hyper- und Hypokalzämie.
Virchows Arch.path.Anat. Abt. A, 348,
299-305.
- 104) LIETZ, H. u. H. ZIPPEL (1969):
Cytochemische Untersuchungen zur verglei-
chenden Morphologie der C-Zellen in der
Schilddrüse.
Z.Zellforsch. 102, 85-98.
- 105) LITTLEDIKE, E. T. (1967):
A method for collecting porcine parathyroid
glands at slaughtering plants.
Amer.J.vet.Res. 28, 1905-1907.
- 106) LUCHT, U. (1973):
Effects of calcitonin on osteoclasts in
vivo.
Z.Zellforsch. 145, 75-87.
- 107) MAJNO, G. u. C. ROUILLER (1951):
Die alkalische Phosphatase in der Biologie
des Knochengewebes.
Virchows Arch.path.Anat. 321, 1.
- 108) MARTIN, D. L., M. J. MELANCON u. H. F. DE LUCA
(1969):
Vitamin D-stimulated, calcium-dependent
adenosine triphosphatase from brush bor-
ders of rat small intestine.
Biochem.biophys.Res.Comm. 35, 819-823.
- 109) MATSUZAWA, T. u. K. KUROSUMI (1967):
Morphological changes in the parafoollicular
cells of the rat thyroid glands after
administration of calcium shown by electron
microscopy.
Nature 213, 927-928.

- 110) MELANCON, M. J. u. H. F. DE LUCA (1970):
Vitamin D stimulation of calcium dependent
adenosine triphosphatase in chick intestinal
brush borders.
Biochemistry 9, 1658-1664.
- 111) MILHAUD, G. u. M. S. MOUKHTAR (1966):
Antagonistic and synergistic actions of
thyrocalcitonin and parathyroid hormone on
the levels of calcium and phosphate in the
rat.
Nature (Lond.) 211, 1186-1187.
- 112) MORGAN, A. F., H. E. AXELROD u. M. GROODY (1947):
The effect of a single massive dose of
vitamin D₂ on young dogs.
Amer.J.Physiol. 149, 333-339.
- 113) MORGAN, A. F., L. KIMMEL u. N. C. HAWKINS (1937):
A comparison of the hypervitaminosis induced
by irradiated ergosterol and fish liver oil
concentrates.
J.biol.Chem. 120, 85-102.
- 114) MORII, H. u. H. F. DE LUCA (1967):
Relationship between vitamin D deficiency,
thyrocalcitonin, and parathyroid hormone.
Amer.J.Physiol. 213, 358-362.
- 115) MULLIGAN, R. M., DENVER u. COLO (1947):
Metastatic calcification produced in dogs
by hypervitaminosis D and haliphagia.
Amer.J.Path. 23, 912.
- 116) MULLIGAN, R. M. u. M. D. STRICKER (1948):
Metastatic calcification produced in dogs
by hypervitaminosis D and haliphagia.
Amer.J.Path. 24, 451-475.
- 117) NICHOLSON, T. F. (1959 a):
The mode and site of renal action of para-
thyroid extract in the dog.
Canad.J.Biochem. 37, 114-117.
- 118) NICHOLSON, T. F. u. G. W. SHEPHERD (1959 b):
The effect of damage to various parts of
the renale tubule on the excretion of
phosphate by the dog's kidney.
Canad.J.Biochem. 37, 103-111.

- 119) NICKEL, R., A. SCHUMMER u. E. SEIFERLE (1975):
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Bd. IV, 326-329.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
- 120) PAILLARD, F., R. ARDAILLIOU, H. MALENDIN u. J. P.
FILLASTRE (1972):
Renal effects of salmon calcitonin in man.
J.Lab.clin.Med. 80, 200-216.
- 121) PAK, C. Y. C., B. RUSKIN u. A. CASPER (1970):
Renal effects of porcine thyrocalcitonin
in the dog.
Endocrinology 87, 262-270.
- 122) PALLASKE, G. (1961):
Gefäßveränderungen bei Hypervitaminose
eines Leguan.
Berl.Münch.tierärztl.Wschr. 74, 132-133.
- 123) PARK, H. Z. u. R. V. TALMAGE (1967):
Relation of endogenous parathyroid secre-
tion to ³H-cytidine incorporation into
bone cells.
Endocrinology 80, 552.
- 124) PECHET, M. M. (1966):
Interrelationship of parathyroid hormone,
human growth hormone, and thyrocalcitonin.
Excerpta med. 112, 179.
- 125) PECHET, M. M., E. BOBADILLA, E. L. CAROLL u. R. H.
HESSE (1967):
Regulation of bone resorption and forma-
tion. Influences of thyrocalcitonin, para-
thyroid hormone, neutral phosphat and
vitamin D.
Amer.J.Med. 43, 696-710.
- 126) POTTS, J. T., R. M. BUCKLE, L. M. SHERWOOD, C. F.
RAMBERG, C. P. MAYER, D. S. KRONFELD,
L. J. DEFTOS, A. D. CARE u. G. D. AURBACH
(1968):
Control of secretion of parathyroid hor-
mone.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.)
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 407-416. Int.Congr.Series
No. 159.
Excerpta Med.Found.

- 127) PUSCHETT, J. B. u. W. S. BECK (1975):
Parathyroid hormone and 25-hydroxy vitamin D₃: Synergistic and antagonistic effects on renal phosphat transport. Science 190, 473-475.
- 128) RABL, C. R. H. (1923):
Zum Problem der Verkalkung.
Virchows Arch.path.Anat. 245, 542-563.
- 129) RAISZ, L. G. (1963):
Stimulation of bone resorption by parathyroid hormone in tissue culture. Nature 197, 1015.
- 130) RAISZ, L. G. (1965):
Bone resorption in tissue culture. Factors influencing the response to parathyroid hormone.
J.clin.Invest. 44, 103-116.
- 131) RAISZ, L. G. u. C. L. TRUMMEL (1971):
In: DE LUCA, H. F. u. J. W. SUTTIE (eds.):
The fat soluble vitamins, pp. 93-99.
Univ. of Wisconsin Press, Madison.
- 132) RASMUSSEN, H. (1968):
The parathyroids (effects upon bone)
In: WILLIAMS, R. H. (ed.): Textbook of endocrinology, pp. 887-891.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto.
- 133) RASMUSSEN, H., H. F. DE LUCA, C. ARNAUD, C. HAWKER u. M. STEDINGK (1963):
The relationship between vitamin D and parathyroid hormone.
J.clin.Invest. 42, 1940.
- 134) RASMUSSEN, H., M. WONG, D. BIKLE u. D. B. P. GOODMAN (1972):
Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol.
J.clin.Invest. 51, 2502-2504.

- 135) REMAGEN, W. (1970):
Kalziumkinetik und Knochenmorphologie.
Vergleichende Untersuchungen am Modell des
mit Dihydratathyronin gesteigerten Kal-
ziumstoffwechsel der Ratte.
In: BARGMANN, W. u. W. DOERR (eds.),
Normale und pathologische Anatomie; Mono-
graphien in zwangloser Folge, Heft 22.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 136) RENK, W. (1968):
Epithelkörperchen - Glandulae parathyreo-
ides.
In: JOEST, E., Handbuch der speziellen
pathologischen Anatomie der Haustiere.
3. Aufl., Bd. III, S. 89-115.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
- 137) REYNOLDS, J. J. (1972):
Skeletal tissue in culture.
In: BOURNE, G. H. (ed.), Biochemistry and
physiology of bone. Vol. I, pp. 103-107.
Academic Press, New York and London.
- 138) ROBINSON, C. J., T. J. MARTIN, I. MAC INTYRE (1966):
Phosphaturic effect of thyrocalcitonin.
Lancet ii, 83-84.
- 139) ROBISON, R. (1923):
The possible significance of hexose-
phosphoric esters in ossification.
Biochem.J. 17, 286.
- 140) ROEDIGER, W. E. (1973):
A comparative study of the normal human
neonatal and the canine thyroid C-cell.
J.Anat. 115, 255-276.
- 141) ROTH, S. I. u. L. G. RAISZ (1964):
Effect of calcium concentration on the
ultrastructure of rat parathyroid in organ
culture.
Lab.Invest. 13, 331-345.
- 142) ROTH, S. I. u. L. G. RAISZ (1966):
The course and reversibility of the calcium
effect on the ultrastructure of the rat
parathyroid gland in organ culture.
Lab.Invest. 15, 1187-1211.

- 143) RUSSELL, R. G. G. u. W. FLEISCH (1967):
The renal effects of thyrocalcitonin in
the pig and dog.
In: Taylor Symposium on thyrocalcitonin
and the c cells, pp. 297-305.
Heinemann, London.
- 144) SAGE, M., W. G. POND, L. KROOK, J. O'CONNOR u.
E. F. WALKER (1969):
Bone metabolism in thyroidectomised young
pigs.
Cornell Vet. 49, 547-559.
- 145) SAITO, I., T. MURAKAMI u. H. ASHIZAWA (1971):
The thyroid parafollicular cells of the
domestic animals.
Bull.Fac.Agric.Miyazaki University 18,
133-142.
- 146) SALAKO, L. A., A. J. SMITH u. R. N. SMITH (1971):
The effects of porcine calcitonin on renal
function in the rabbit.
Endocrinology 50, 485-491.
- 147) SCHÄFFER, E. (1973):
Histomorphological skeletal findings in
a dog with hypervitaminosis D₃.
Kleintier-Prax. 18, No. 6, 154-159.
- 148) SCHETTLER, G. u. M. SCHÖNINGER (1950):
Experimentelle Untersuchungen zur Vitamin
D₂-Vergiftung.
Z.exp.Med. 116, 423-430.
- 149) SCHIFF, A. (1930):
Die durch Vigantol erzeugbaren Gefäßwand-
veränderungen und ihre Rückbildungsfähig-
keit im Tierversuch.
Virchows Arch.path.Anat. 278, 62-83.
- 150) SCHMIDTMANN, M. (1931):
Die durch Vigantol im Tierexperiment er-
zeugbaren Knochenveränderungen.
Virchows Arch.path.Anat. 280, 1-17.
- 151) SEIDEL, H. (1975):
Nebenschilddrüsen und Thyreokalzitinin.
In: DÖCKE, F., Veterinärmedizinische
Endokrinologie. S. 233-252.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

- 152) SELYE, H. (1932):
On the stimulation of new bone-formation
with parathyroid extract and irradiated
ergosterol.
Endocrinology 16, 547-558.
- 153) SHERWOOD, L. M., G. P. MAYER, C. F. RAMBERG, D. S.
KRONFELD, G. D. AURBACH u. J. T. POTTS
(1969):
Regulation of parathyroid secretion: Pro-
portional control by calcium, lack of
effect of phosphate.
Endocrinology 83, 1043-1051.
- 154) SHOHL, A. T., H. GOLDBLATT u. H. B. BROWN (1930):
The pathological effects upon rats of
excess irradiated ergosterol.
J.clin.Invest. 8, 505-531.
- 155) SORENSEN, O. H. u. I. HINDBERG (1972):
The acute and prolonged effect of porcine
calcitonin on urine electrolyte excretion
in intact and parathyroidectomized rats.
Acta endocr. (Kbh.) 70, 295-307.
- 156) STEINBERG, J. u. G. NICHOLS (1968):
Stimulation of bone RNA-synthesis by para-
thyroid hormone.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.),
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 226-241. Int.Congr.
Series No. 159.
Excerpta Med.Found.
- 157) STOREY, E. (1960):
Osteosclerosis after intermittent administra-
tion of large doses of vitamin D in the
rat.
J.Bone Jt.Surg. 42-B, 606.
- 158) SUTER, P. (1957):
Zur Gefahr der Überdosierung von Vitamin
D-Präparaten.
Schweiz.Arch.Tierheilk. 99, 421-433.
- 159) SWAMINATHAN, R. u. A. D. CARE (1973):
The effect of calcitonin on intestinal
calcium absorption in the pig.
J.Endocr. 59, No. 2, xx-xxi.

- 160) SWAMINATHAN, R., J. KER u. A. D. CARE (1974):
Calcitonin and intestinal calcium absorption.
J.Endocr. 61, 83-94.
- 161) THOMSON, D. L. u. J. B. COLLIP (1932):
The parathyroid glands.
Physiol.Rev. 12, 309.
- 162) TIETZE, G. u. E. SANDER (1944):
Über die Wirkung des Vitamin D₂, D₃ und
AT 10 auf die Knochen.
Mschr.Kinderheilk. 94, 257.
- 163) TRUMMEL, C. L., L. G. RAISZ, J. W. BLUNT u. H. F.
DE LUCA (1969):
25-Hydroxycholecalciferol: Stimulation
of bone resorption in tissue culture.
Science 163, 1450.
- 164) VARELA, B., J. A. COLLAZO, J. MOREAU u. P. RUBINO
(1930):
Experimentelle Arteriosklerose im Verlaufe
der Hypervitaminose D bei Kaninchen und
Ratten.
Virchows Arch.path.Anat. 274, 270-280.
- 165) VERAGUTH, F. (1960):
Über den Einfluß des Kalzium: Phosphor-
Verhältnisses in der Nahrung auf die Bil-
dung von Kalkmetastasen nach Vitamin D-
Verabreichung.
Z.ges.exp.Med. 133, 203-220.
- 166) WASSERMAN, R. H., R. A. CORRADINO u. A. N. TAYLOR
(1968):
Vitamin D-dependent calcium-binding pro-
tein. Purification and some properties.
J.biol.Chem. 243, 3978-3986.
- 167) WASSERMAN, R. H. u. F. A. KALLFELZ (1962):
Vitamin D₃ and unidirectional calcium
fluxes across the rachitic chick duodenum.
Amer.J.Physiol. 203, 221-224.
- 168) WASSERMAN, R. H. u. A. N. TAYLOR (1968):
Vitamin D-dependent calcium-binding pro-
tein. Response to some physiological and
nutritional variables.
J.biol.Chem. 243, 3987-3993.

- 169) WEINMANN, J. (1929):
Experimentelle Untersuchungen über die
Wirkung großer Dosen Vigantol auf Knochen
und Zähne.
Klin.Wschr. 8, 841.
- 170) WEISBRODE, S. E., C. C. CAPEN u. L. A. NAGODE (1974):
Influence of parathyroid hormone on ultra-
structural and enzymatic changes induced
by vitamin D in bone of thyro-parathyroid-
ectomized rats.
Lab.Invest. 30, 786-794.
- 171) WELLS, H. u. W. LLOYD (1968):
Possible involvement of cyclic AMP in the
actions of thyrocalcitonin and parathyroid
hormone.
In: TALMAGE, R. V. u. L. F. BELANGER (eds.),
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin
(calcitonin), pp. 332-333. Int.Congr.
Series No. 159.
Excerpta Med.Found.
- 172) WENZEL, H. (1928):
Über sklerotische Organveränderungen,
insbesondere der Arterien.
Arch.exp.Path. 137, 215-249.
- 173) WEST, T. E. T., J. L. H. O'RIORDAN, D. H. COPP,
R. F. L. BATES u. A. D. CARE (1973):
The effect of hypocalcaemia on the
secretion of calcitonin.
J.Endocr. 56, 463-470.
- 174) WILLIAMS, C. C., E. W. MATTHEWS, J. M. MOSELY u.
I. MAC INTYRE (1972):
The effects of synthetic human and salmon
calcitonins on electrolyte excretion in
the rat.
Clin.Sci. 42, 129-137.
- 175) WINTER, M., E. MORAVA, G. SIMON u. J. SOS (1970):
The role of the parathyroid glands in the
absorption of calcium from the small
intestine.
J.Endocr. 47, 65.
- 176) WOLF, H. u. E. DEL SOLAR (1969):
Vitamin D. Neue Ergebnisse zum Wirkungs-
mechanismus von Cholecalciferol.
Dtsch.med.Wschr. 39, 1996-1999.

- 177) YOUNG, D. M. u. C. C. CAPEN (1970):
Thyrocalcitonin content of thyroid glands
from cows with vitamin D-induced hyper-
calcaemia.
Endocrinology 86, 1463-1466.
- 178) YOUNG, D. M. u. C. C. CAPEN (1971):
Fine structural alterations of thyroid
c cells in response to diet-induced hypo-
calcaemia and vitamin D in adult cows.
Virchows Arch. B Zellpathologie, 8,
Fasc. 4, 288-298.
- 179) YOUNG, B. A., A. D. CARE u. T. DUNCAN (1968):
Some observations on the light cells of the
thyroid gland of the pig in relation to
thyrocalcitonin production.
J.Anat. 102, 275-288.
- 180) ZABEL, M. u. J. PEIL (1974):
Karyometrische Untersuchungen der C-Zellen
der Rattenschilddrüse unter experimenteller
Hyperkalzämie.
Gegenbaurs morph.Jb. 120, 854-861.
- 181) ZICHNER, L. (1972):
Changes of bone cells in calcitonin
treated rats.
Res.exp.Med. 157, 95-106.
- 182) ZILVERSMIT, D. B., A. K. DAVIS u. B. S. MEMPHIS
(1950):
Microdetermination of plasma phospho-
lipids by trichloroacetic acid precipita-
tion.
J.Lab.clin.Med. 35, 155-160.

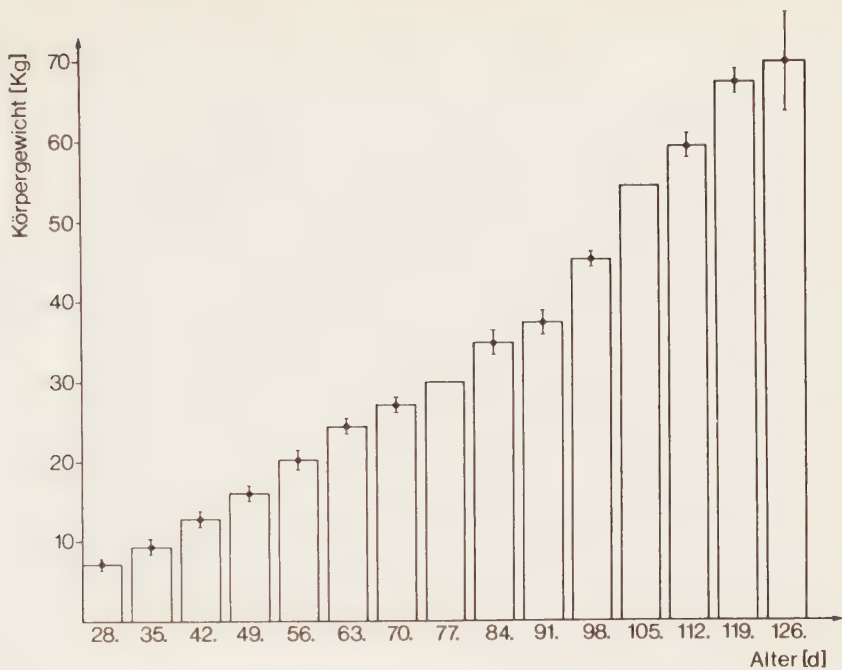


Abb.1: Körpergewichtsentwicklung bei Schweinen mit C-Zellensystem.

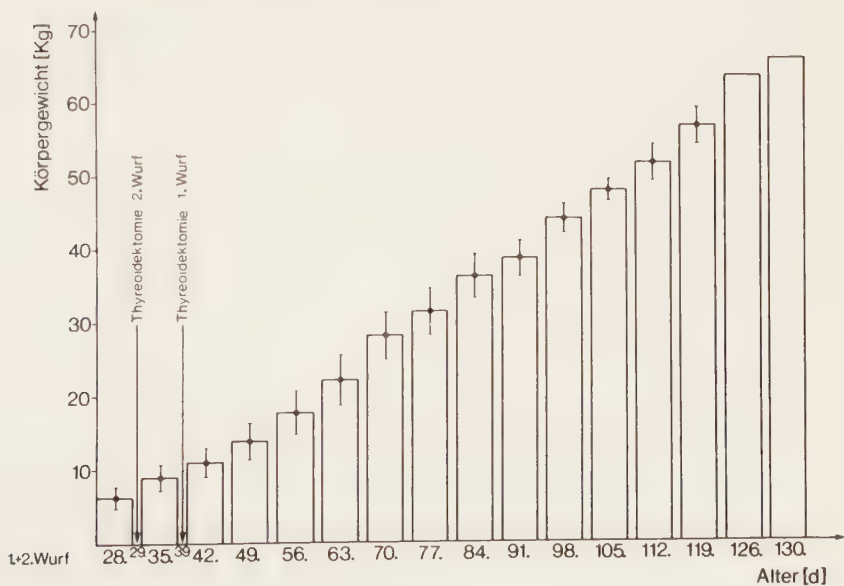


Abb.2: Körpergewichtsentwicklung bei Schweinen nach Thyreoid- bzw. C-Zellenektomie mit Thyroxinsubstitution.

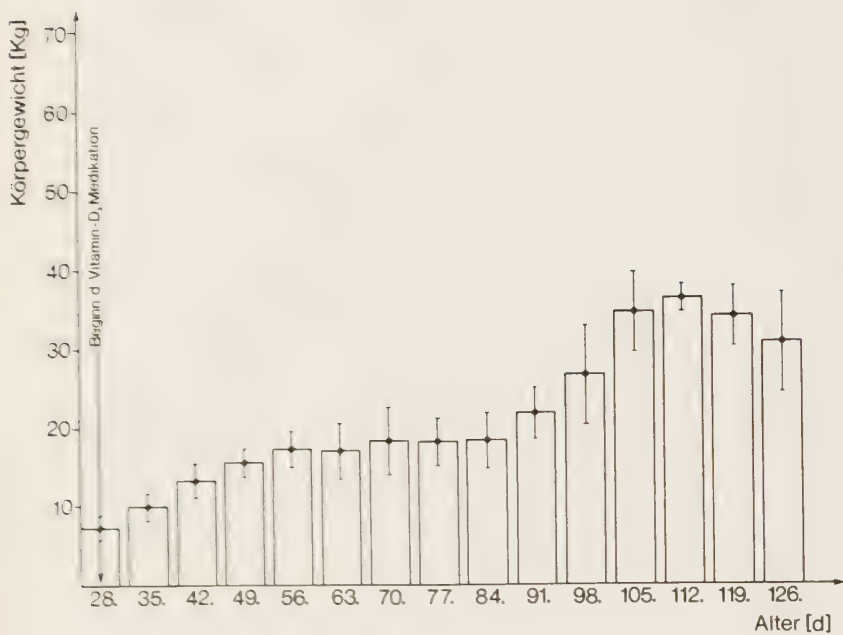


Abb.3: Körpergewichtsentwicklung bei Schweinen nach täglicher Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D₃.

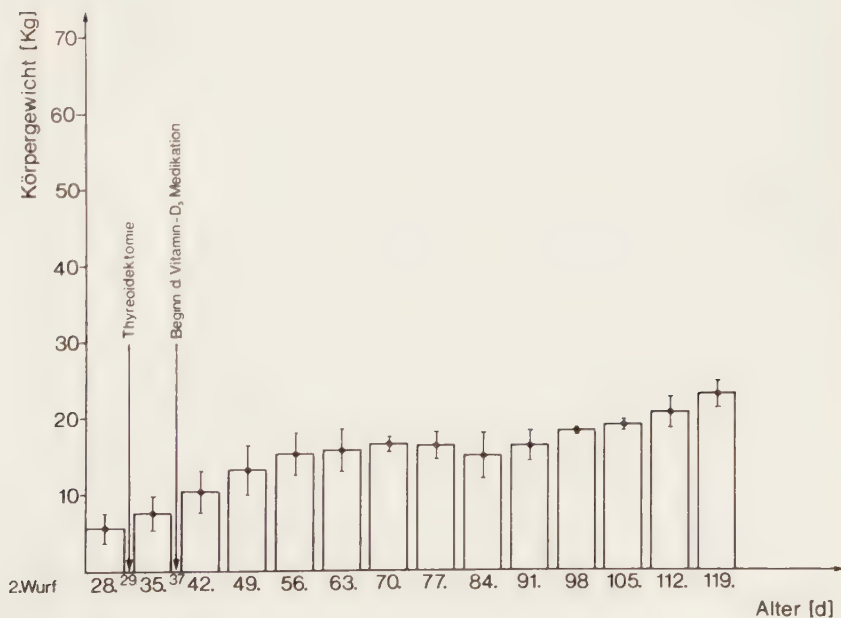
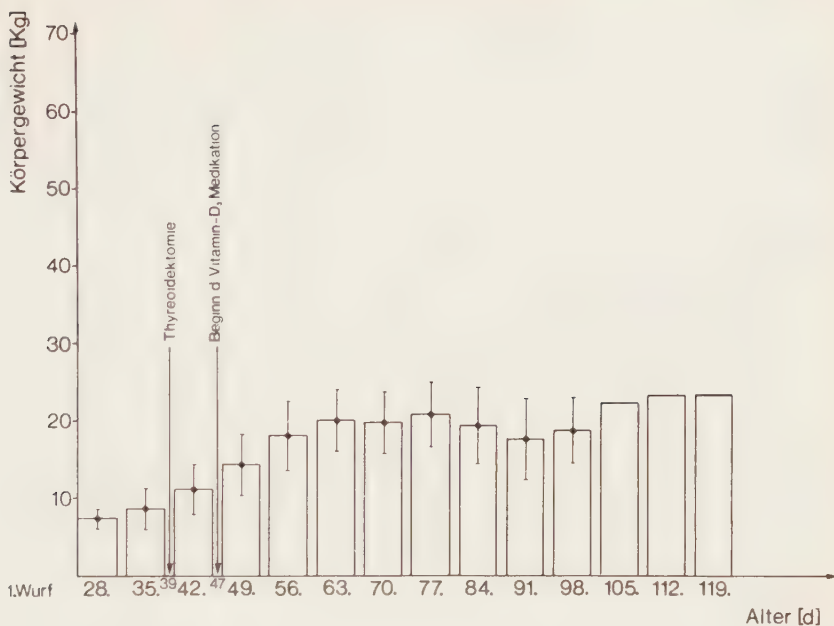


Abb.4: Körpergewichtsentwicklung bei Schweinen der Würfe 1 und 2 nach täglicher Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D_3 .

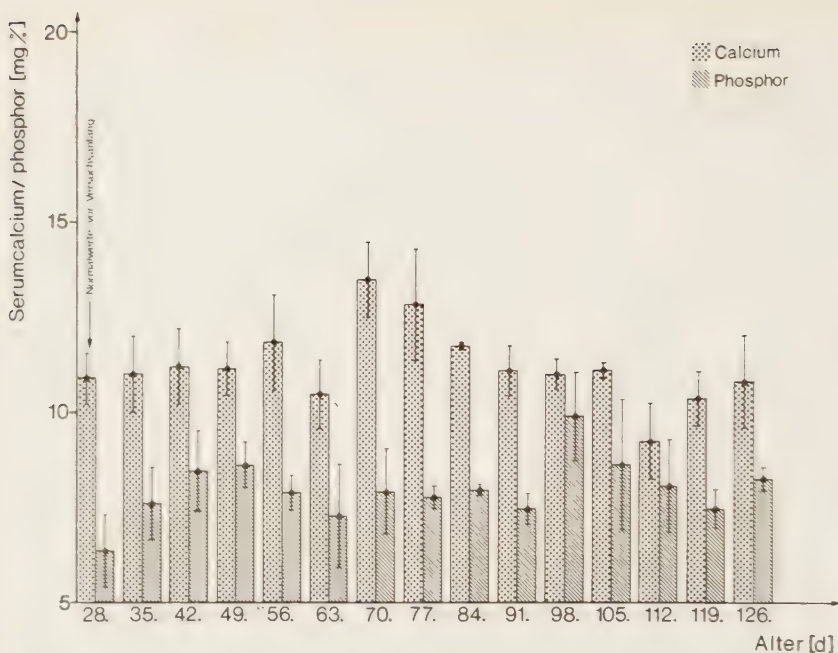


Abb.5: Serumkalzium- und Serumphosphorwerte bei Schweinen mit C-Zellensystem.

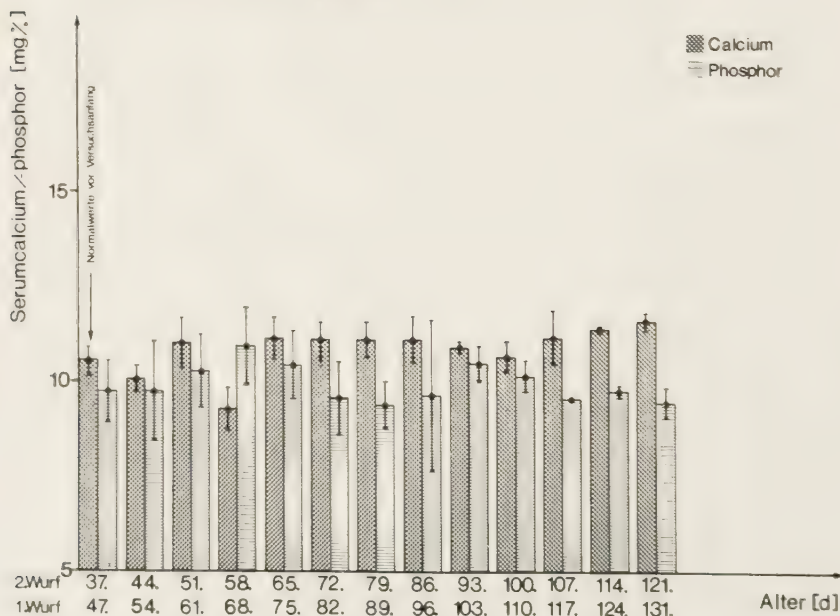


Abb.6: Serumkalzium- und Serumphosphorwerte bei Schweinen nach Thyreoid- bzw. C-Zellenektomie mit Thyroxin-substitution.

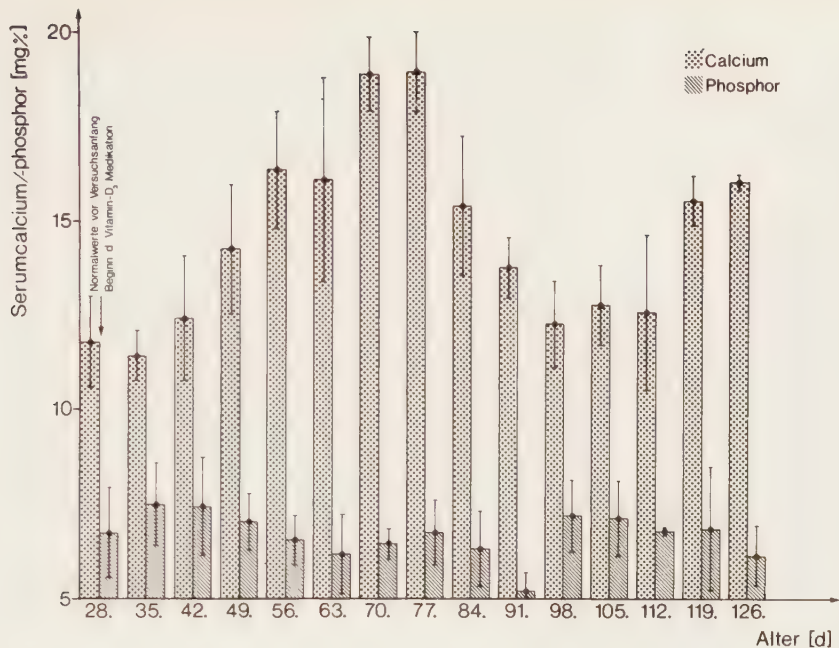


Abb.7: Serumkalzium- und Serumphosphorwerte bei Schweinen nach täglicher Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D₃.

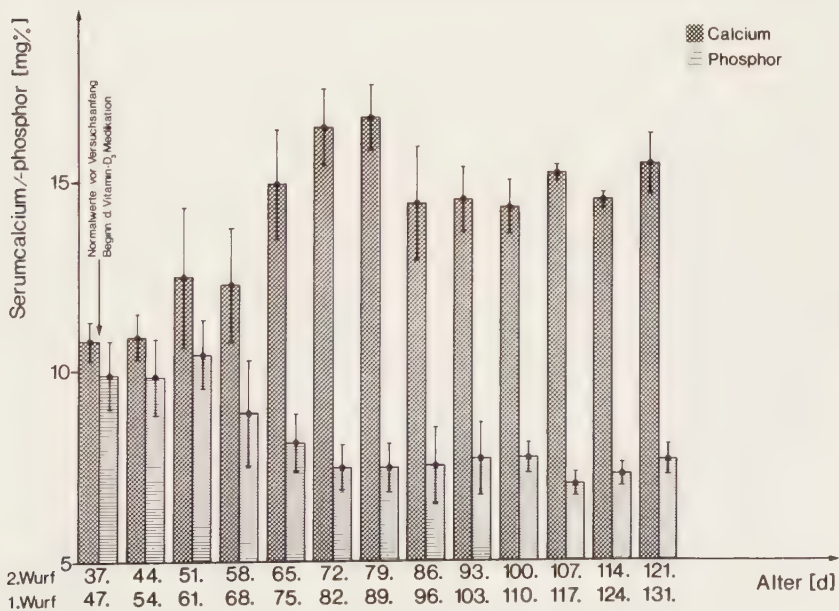


Abb.8: Serumkalzium- und Serumphosphorwerte der Würfe 1 und 2 nach C-Zellenektomie und täglicher Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D₃.

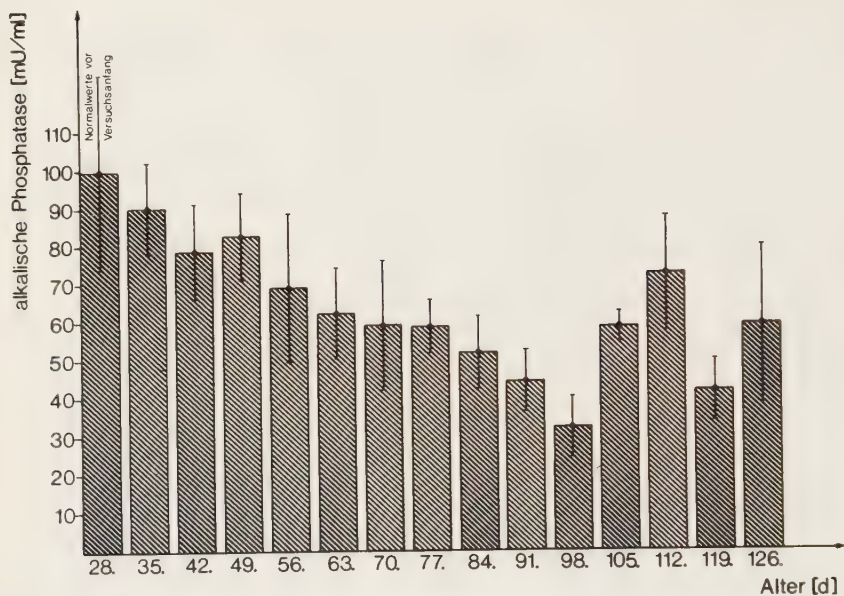


Abb.9: Alkalische Serumphosphatase bei Schweinen mit C-Zellensystem.

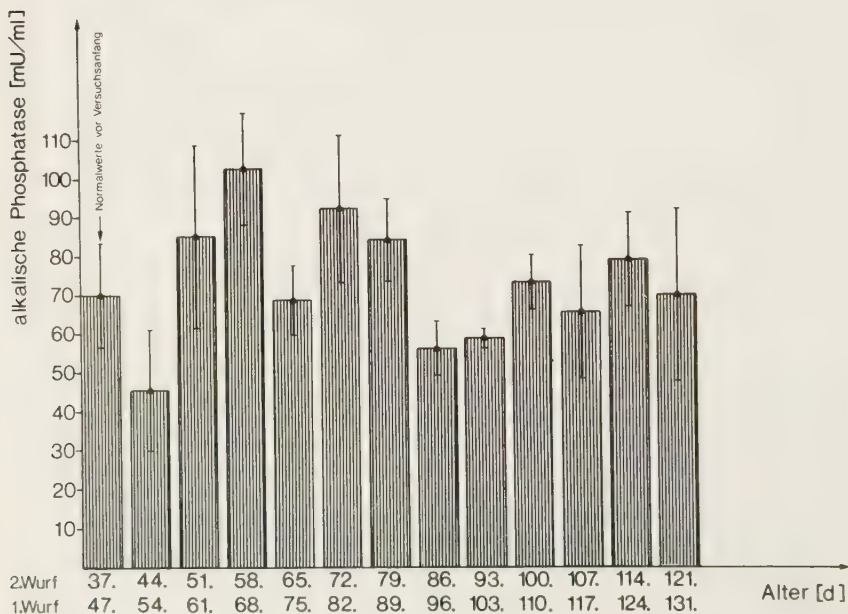


Abb.10: Alkalische Serumphosphatase bei Schweinen nach Thyreoid- bzw. C-Zellenektomie mit Thyroxin-substitution.

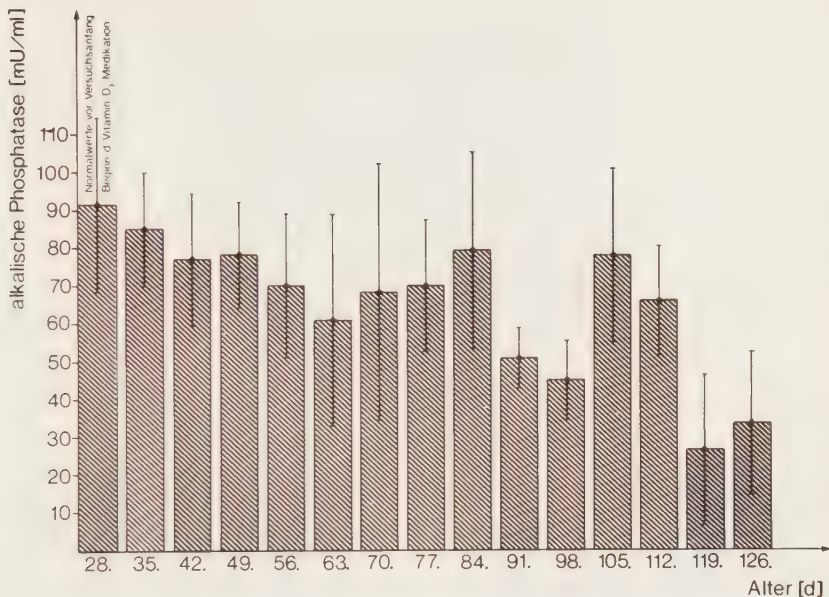


Abb.11: Alkalische Serumphosphatase bei Schweinen nach täglicher Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D₃.

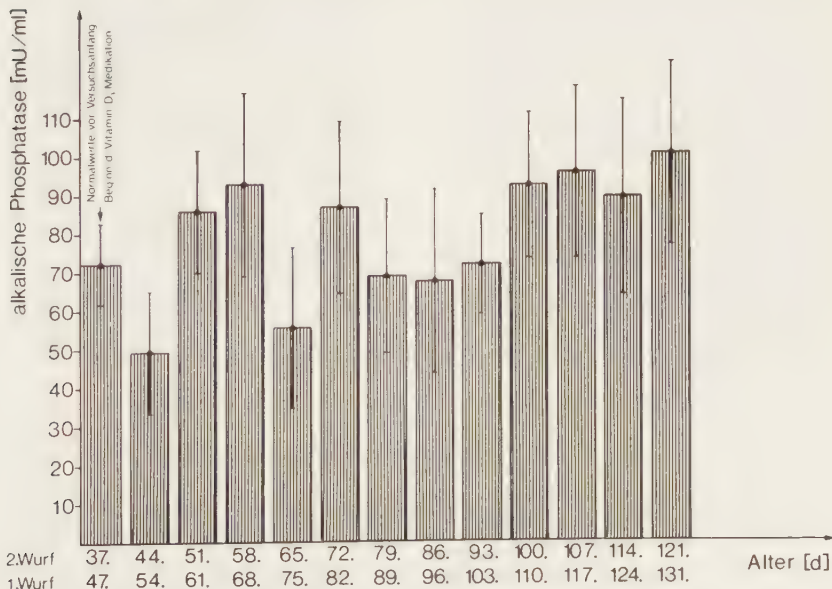


Abb.12: Alkalische Serumphosphatase bei Schweinen der Würfe 1 und 2 nach C-Zellenektomie und täglicher Applikation von 10 000 I.E. Vitamin D₃.

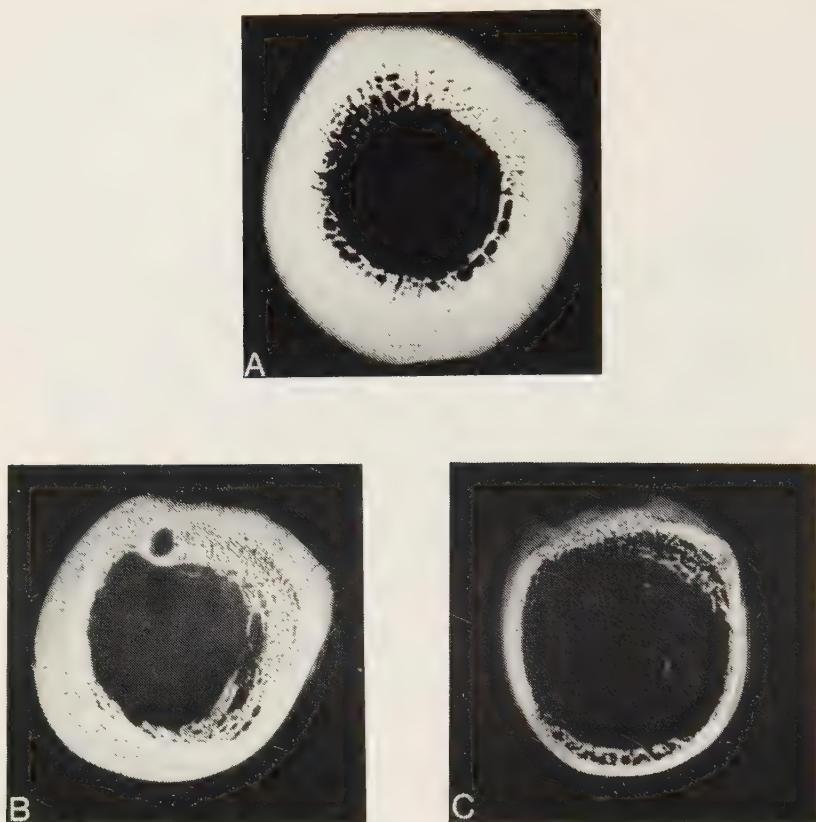


Abb.13: Querschnitt durch die Femurdiaphysen von 119-131 Tage alten Schweinen.

A. Kontrolltier:

Überwiegend radiär orientierte Lamellenstruktur.

B. Nach 91 Tage währender Hypervitaminose D_3 :

Überwiegend tangential orientierte Lamellenstruktur als Ausdruck der Wachstumsverzögerung.

C. Nach C-Zellenektomie und 84 Tage währender Hypervitaminose D_3 :

Überwiegend tangential orientierte Lamellenstruktur als Ausdruck der Wachstumsverzögerung und Erweiterung des Markraumes durch verstärkten modellierenden osteoklastischen Knochengewebsabbau.

Röntgenstrukturaufnahme

2,7-fache Vergrößerung

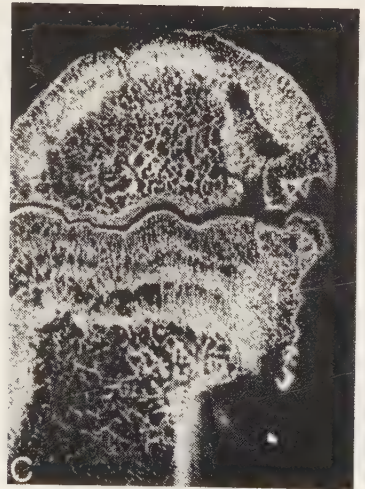
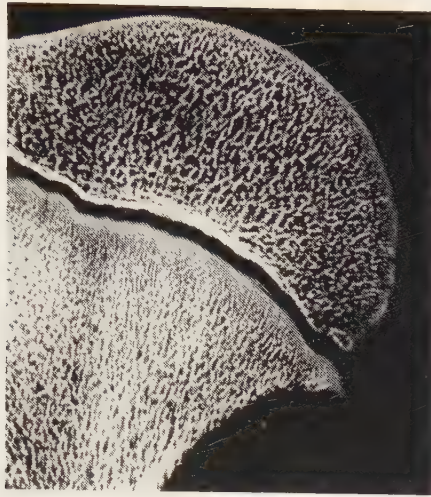


Abb.14: Frontalschnitt durch den Femurkopf bei 84-103 Tage alten Schweinen.

A. Kontrolltier

B. Nach 56 Tage währender Hypervitaminose D_3 .

C. Nach C-Zellenektomie und 56 Tage währender Hypervitaminose D_3 :

Gegenüber B verstärkter Abbau an Spongiosabälkchen, Corticalis und an den verdichteten Spongiosabändern sowie stärkere Deformation von Femurkopf und Metaphyse.

Röntgenstrukturaufnahme

3,0-fache Vergrößerung

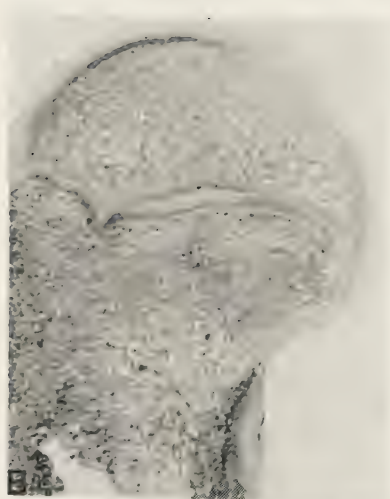
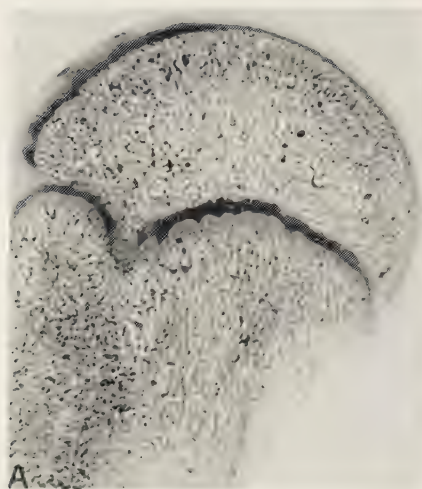


Abb.15: Frontalschnitt durch den Femurkopf bei 84-86 Tage alten Schweinen.

A. Kontrolltier

B. Nach 56 Tage währender chronischer Hypervitaminose D₃.

C. C-Zellenektomie und 49 Tage währende Hypervitaminose D₃:

Gegenüber B verstärkter Abbau an Spongiosa und Corticalis sowie an den verdichteten Spongiosabändern der Meta- und Epiphyse.

Hämatoxylin-Eosin

3,1-fache Vergrößerung

Herrn Professor Dr. K. DÄMMRICH danke ich für die Überlassung des Themas und seiner jederzeit bereitwillig gewährten Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit. Seine Ratschläge bedeuteten für mich eine wertvolle Hilfe.

Ebenfalls bin ich allen Mitarbeitern dieses Hauses sowie Frau Dr. A. GERET für die Bestimmung des Tetrajodthyroninspiegels im Serum am Institut für Tierzucht und Tierernährung und Herrn Dr. G. JAESCHKE für die Ermittlung von Serumkalzium, Serumphosphor und alkalischer Serumphosphatase an der Klinik für Pferdekrankheiten zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 13.12.1949 wurde ich, Hans-Joachim Bathe-Peters, als Sohn des Marineoffiziers a. D. und Landwirts Karl-Ludwig Bathe-Peters und seiner Ehefrau Erna Bathe-Peters, geborene Ritter, in Päwesin/Kreis Westhavelland geboren.

Ende des Jahres 1952 verließen meine Eltern die damals sowjetisch besetzte Zone. Ostern 1956 wurde ich in die Hebbelschule in Berlin-Charlottenburg eingeschult und besuchte ab 1962 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Waldoberschule in Eichkamp, die ich im Februar 1969 nach bestandenen Abitur verlassen habe.

Im April 1969 habe ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Veterinärmedizin begonnen und am 16.9.1974 die Ausbildung mit Erlangen des Staatsexamens beendet. Am 10. Oktober 1974 erhielt ich die Approbation als Tierarzt.

Seitdem bin ich als Doktorand am Institut für Veterinär-Pathologie tätig.

